

ACADEMIE de PARIS
UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL

ANNEE
1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Louis RICHE
né le 4 juin 1948 à SAINNOIS (95)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

MALADIE DE KAPOSÍ A MANIFESTATIONS
ARTICULAIRES INAUGURALES ET COMPLIQUEE
D'UNE INFECTION A CYTOMEGALOVIRUS INTERCURRENTE

Président : Monsieur DELBARRE, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

ACADEMIE de PARIS
UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL

ANNEE
1975

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Louis RICHE
né le 4 juin 1948 à SANNOIS (95)

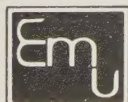


PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE.

MALADIE DE KAPOSÍ A MANIFESTATIONS
ARTICULAIRES INAUGURALES ET COMPLIQUÉE
D'UNE INFECTION A CYTOMEGALOVIRUS INTERCURRENTÉ

Président : Monsieur DELBARRE, Professeur

DITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



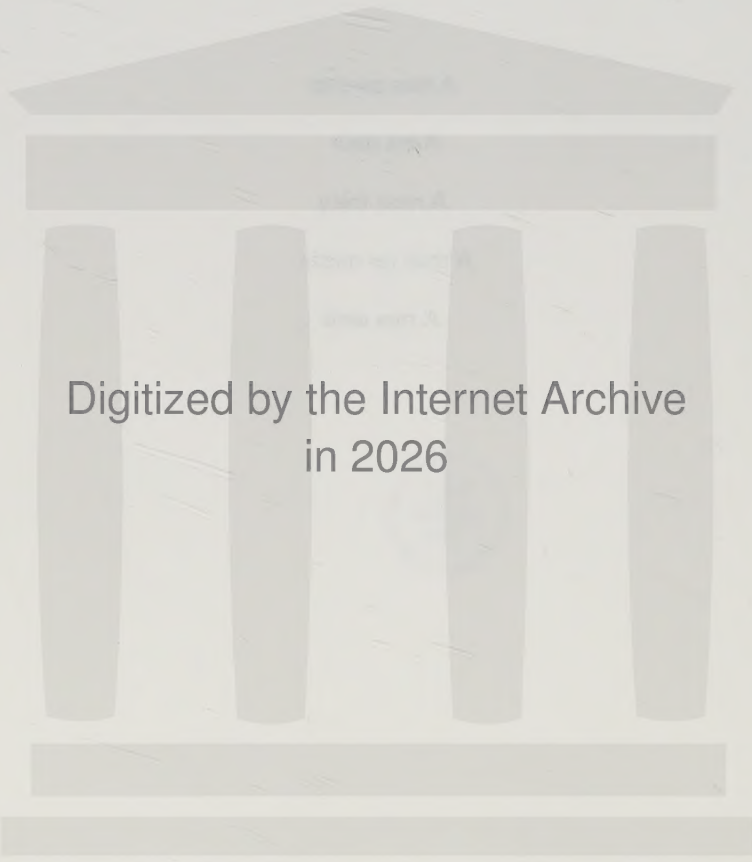
A mes parents

A ma sœur

A mon frère

A tous les miens

A mes amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur F. DELBARRE,

*qui m'a fait l'honneur
de bien vouloir accepter
la présidence de cette thèse*

A Monsieur le Professeur G. DUHAMEL,

*en remerciements d'avoir accepté
d'examiner les coupes histologiques
de cette observation.*

A Monsieur le Professeur agrégé C.J. MENKES,

qui m'a donné l'idée de cette thèse.

A Monsieur le Docteur F. DELRIEU,

*qui a bien voulu me guider,
par ses conseils,
tout au long de ce travail.*

A Monsieur le Docteur A. POMPIDOU,

*en remerciements de sa
précieuse collaboration.*

A Monsieur le Docteur LECHARPENTIER,

*pour l'aide qu'il m'a apportée
dans la mise au point
de l'étude anatomo-pathologique
de cette observation.*

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion d'observer à la clinique rhumatologique de l'hôpital Cochin un cas assez inhabituel de maladie de Kaposi.

L'originalité de cette observation tient essentiellement au tableau inaugural de la phase évolutive de la maladie dominé par un syndrome polyarthralgique fébrile, à l'existence de localisations extra-cutanées : ganglionnaires et hépatique, à son mode évolutif compliqué d'une infection à cytomégalovirus intercurrente.

La première partie de ce travail, après un bref rappel historique, sera consacrée à l'exposé des différentes manifestations observées chez ce malade.

Dans une deuxième partie, en faisant référence aux données de la littérature, nous individualiserons les principales particularités cliniques et paracliniques de cette observation.

Cette étude sera complétée, dans une troisième partie, par une étude sur la conception étio-pathogénique actuelle de cette maladie.

HISTORIQUE

C'est en 1872 que Kaposi (56) décrit pour la première fois, sous le nom de pigmento-sarcome multiple idiopathique de la peau, une affection caractérisée par la prolifération de nodosités dermo-hypodermiques d'apparence hémorragique, dont la structure histologique rappelle celle d'un angiosarcome.

A cette même époque, elle est également observée par Kort et Kobner qui la considèrent comme " une projection métastatique à la peau de cancer profond ".

Depuis cette date, la maladie de Kaposi fait l'objet, tant en France qu'à l'étranger, de multiples travaux cliniques et étio-pathogéniques.

La première publication française sur cette affection est celle de Perrin en 1886 qui soutient une thèse sur la sarcomatose cutanée.

En Italie, la maladie est également observée dès cette époque par De Amisis puis Tanturro, Radaeli, Pélagati et Campana.

Parmi les très nombreux travaux publiés dans divers pays, nous citerons ceux de Hudelo et Caillan en 1931, de Dorfell (25) en 1932, de Dupont de 1934 à 1951, de Mac Kee et Capollaro en 1936, de Grinspan en 1950, de Bluefarb (5) en 1957 et de Tedeshi (99). Des études plus récentes montrent la diffusion du processus et les atteintes viscérales : Cox et Helwig (19) en 1959, Témime (102, 103) en 1961, l'important travail de Degos (22) en 1964, ainsi que la thèse de Mme Franck (42) en 1963.

Actuellement, la maladie de Kaposi n'est plus considérée comme une maladie rare. Elle est bien individualisée dans son aspect clinique : lésions cutanées, manifestations extracutanées et son aspect histologique caractérisé par une prolifération cellulaire composée d'éléments fusiformes et pseudo-épithéliaux limitant des néofo-

mations vasculaires. Cependant, son étiopathogénie et son histogénèse restent, à l'heure actuelle, encore discutées comme en témoignent les très nombreuses dénominations citées dans l'ouvrage de Bluefarb (5).

De nombreuses théories pathogéniques essaient d'expliquer l'origine de la maladie de Kaposi :

- La théorie néoplasique est défendue par Kaposi, qui en fait un sarcome à petites cellules avec métastases viscérales. Cette conception est suivie par de nombreux auteurs dont Brock en 1897 et Vidal en 1906.
- La théorie infectieuse (Choisier et Ramsey, 15) n'a jamais pu être démontrée de façon certaine. Pour Sellei, Philipson, Della Favera et Miesher, il s'agit d'un granulome infectieux. Pour Nardali, d'une endothélite infectieuse et proliférante. Séqueira, Bulloch, Ewing, Skinner et Montpellier la considèrent comme une prolifération endothéliale d'origine inflammatoire.
- Pour quelques auteurs la maladie de Kaposi est une maladie vasculaire. Les lésions vasculaires angiomateuses seraient primitives et l'élément tumoral résulterait de la prolifération réactionnelle du tissu conjonctif et de l'endothélium. Certains pensent qu'il s'agit d'un "périthéliome" par prolifération de cellules périthéliales des vaisseaux (Hamdi en 1927; Bernhardt, Rosat et Goldmer en 1934). D'autres, comme Radaeli en 1904, et, à sa suite, l'école italienne dont Bertaccini, parlent "d'angio-endothéliome". Sternberg, en 1912, considère l'affection comme un hémartome.
- Pautrier et Diss (68) pensent que l'angiomatose de Kaposi peut être considérée comme une dysembryoplasie neuro-vasculaire, la rapprochant de la maladie de Recklinhausen. La lésion primitive est une angiomatose combinée à une prolifération des cellules de Schwann,
- Montpellier, en 1949, soulève l'hypothèse d'une maladie infectieuse pseudo-néoplasique transmise par un ixode.
- Actuellement, la maladie de Kaposi apparaît comme étant une maladie du système réticulo-endothélial. Cette théorie est soutenue par Dorfell (25), Sézary et d'Azulay. Elle rend compte de l'apparition de multiples foyers cutanés et viscéraux, de la variabilité de l'évolution et de l'association fréquemment observée à d'autres hémoréticulopathies telles que la maladie de Hodgkin, le lymphoréticulosarcome, la leucémie myéloïde chronique et le mycosis fongoïde. Les études histologiques plaident également en faveur de

cette théorie : les cellules, groupées autour des vaisseaux dont les parois sont hypertrophiées, présentent de nombreuses formes de transition à des stades plus ou moins différenciés. Ces faits sont confirmés par les études récentes sur cultures de tissu kaposien.

Selon les conceptions histogénétiques, on la décrit comme une angioréticulomatose (Dupont) ou une réticulose angiogène (Grinspan, Margarot, Rimbaud et Cazal).

Diverses études sont faites sur les localisations extracutanées de la maladie (Stats en 1946, (91) Tedeshi de 1947 à 1958, Cox et Helwig en 1959 et Témime en 1961). En 1964, Duperrat et Pacot (29) consacrent une étude sur les adénopathies kaposiennes.

D'autres mettent en évidence la relative fréquence de la maladie de Kaposi dans la race noire et ses aspects particuliers (Dupont en 1951, Quenum en 1957, (75), Camain en 1958, (76), Davies en 1962 et Faye en 1964). Le symposium de Kampala en Ouganda est consacré à la maladie de Kaposi en 1971.

Les études récentes sur la maladie de Kaposi sont plus particulièrement consacrées aux problèmes étio-pathogéniques (45, 46, 47) et sur l'association avec d'autres hémoréticulopathies, maladie de Hodgkin en particulier (4, 66, 77).

PREMIERE PARTIE

OBSERVATION

M. R... est admis à la clinique rhumatologique de l'hôpital Cochin le 10 octobre 1972 pour un syndrome polyarthralgique fébrile.

Les données de l'anamnèse ne révèlent aucun antécédent pathologique jusqu'en juin 1972, date à laquelle sont survenues des myalgies à recrudescence nocturne des membres inférieurs, d'évolution régressive en trois semaines. Le malade note également à cette époque, une éfflorescence d'éléments cutanés indolores, au niveau des membres, dont les premiers éléments sont apparus trois ans plus tôt aux doigts et aux jambes.

En août 1972, le malade présente un oedème mou du membre inférieur gauche remontant jusqu'au genou. Cet oedème, avec poussée thermique à 39°, fait parler de lymphangite. Il persiste et se bilatéralise en septembre 1972.

Début octobre 1972, un syndrome polyarthralgique intéressant les genoux, les chevilles et les pieds dure quelques jours. Dix jours plus tard, une nouvelle et brève poussée polyarthralgique, accompagnée d'une fièvre à 39°, survient, intéressant les genoux et les mains dont les doigts restent bloqués en griffe pendant douze heures. Au bout de quarante huit heures, alors que le syndrome infectieux persiste, les polyarthralgies réapparaissent au niveau des épaules, des coudes que le malade mobilise très difficilement, des articulations temporo-maxillaires entravant l'alimentation, mais également au niveau du rachis cervical et des articulations sterno-costales supérieures.

Divers examens sont pratiqués à cette époque, notamment un hémogramme qui met en évidence une thrombopénie isolée à 65.000 plaquettes/mm³; la vitesse de sédimentation est à 74 mm à la première heure. Le patient est hospitalisé dans le service quatre jours

plus tard, le 20 octobre 1972.

A l'entrée, on constate la persistance de la symptomatologie douloureuse, qui très rapidement, va s'amender sous 100 mg par jour d'indométacine. Les articulations des épaules, des coudes, des chevilles et les métatarso-phalangiennes des orteils sont douloureuses spontanément et à la pression; la mobilisation des interphalangiennes proximales des mains est douloureuse et le rachis cervical est très peu mobile et hyperalgique. Enfin, l'ouverture de la bouche est limitée. Les articulations, douloureuses, ne présentent pas d'autre caractère inflammatoire, en particulier, il n'existe pas d'épanchement ni d'augmentation de volume à leur niveau et la peau, en regard, est normale. Mais la symptomatologie articulaire est loin de résumer à elle seule les données du tableau clinique initial :

Il s'agit d'un homme de 65 ans, israélite, originaire d'Afrique du Nord, pesant 57 kgs pour une taille de 1,61 m et présentant, en outre :

- une altération de l'état général avec fièvre à 39° et asthénie,
- un oedème bilatéral des membres inférieurs, localisé aux jambes, mou, douloureux, prenant le godet; il est particulier par son caractère cyanique; au niveau de l'avant-pied, il présente un aspect violacé " lilas ", avec un pourtour en carte de géographie.
- un purpura ecchymotique, non nécrotique, reposant sur des nouures hypodermiques prédominant aux membres inférieurs, aux régions fessières et aux avant-bras, respectant le thorax. Il s'accompagne d'éléments cutanés aux caractères bien particuliers et d'une coloration violacée des pieds et des orteils : il s'agit de plaques érythémato-squameuses de couleur rouille ou brune associées à des tuméfactions papulo-nodulaires, d'allure angiomateuse, isolées ou siègeant sur les plages qu'elles infiltrent, ces lésions prédominent au niveau des membres inférieurs touchant également les avant-bras et les mains mais respectant le tronc,
- des adénopathies axillaires et inguinales, fermes et sensibles,
- une toux sèche et, à l'examen clinique, un foyer pleuro-parenchymateux de la base gauche avec submatité, râles crépitants et une diminution du murmure vésiculaire; une ponction directe du foyer élimine un épanchement pleural et ne retrouve pas de germe tant à l'examen direct qu'à la culture. Le cliché du thorax montre une opacité homogène de la base gauche avec ascension de la coupole diaphragmatique homolatérale,
- une hépatomégalie ferme et douloureuse (hauteur hépatique sur la

ligne mammelonnaire : 15 cm) dont le bord inférieur est mousse. il n'existe pas de splénomégalie,

- l'examen cardio-vasculaire est normal : tension artérielle à 12/7; l'électrocardiogramme montre un rythme sinusal à 100 en rapport avec l'hyperthermie à 39°. Il n'y a aucun signe de neuropathie ni d'artériopathie périphérique.

Le traitement par l'indométacine à la dose de 100 mg par jour est poursuivi et maintient une mobilisation articulaire libre et indolore. A l'issue de ce premier examen, le diagnostic de maladie de Kaposi est soupçonné sur l'existence des signes cutanés; il est confirmé par la biopsie :

Les prélèvements sont effectués au niveau d'une plaque violacée ancienne et d'un petit nodule récent :

- Etude de la plaque violacée ancienne :

Sur presque toute l'étendue du prélèvement, le derme renferme des formations angiomateuses intriquées, disposées en nappes dans le derme moyen (figure 1). Il s'agit de capillaires plus ou moins volumineux, parfois anfractueux, parfois, au contraire, de petit calibre, bordés d'un endothélium parfois aplati, parfois turgescents. Mais surtout, ces capillaires sont disposés au sein de nappes cellulaires relativement peu différenciées faites de cellules rondes et parfois allongées, parfois même de type franchement fibroblastique. On retrouve ici et là des dépôts de pigment ferrique. Ces massifs vasculaires sont assez mal limités et descendent par petits placards disséminés assez profondément dans le derme. En revanche, un intervalle libre est partout respecté entre la superficie de ces formations et l'épiderme.

- Etude du petit nodule récent :

Cette formation a la même structure que la précédente. Elle est constituée de multiples capillaires à paroi plus ou moins épaisse et disposés au sein de massifs cellulaires peut-être encore plus denses que sur le fragment précédent.

En conclusion, ces deux formations appartiennent très vraisemblablement à une maladie de Kaposi (Docteur Galian).

Différentes explorations paracliniques sont alors entreprises dans le but de préciser l'extension et l'évolutivité de cette maladie de Kaposi :

- Hémogramme :

- globules rouges : 4.160.000 mm³
- hémoglobine : 12,8 g/100 ml
- hématocrite : 39,2 %
- leucocytes : 3.800/mm³ dont 69 % de polynucléaires neutrophiles, 4 % d'éosinophiles et 11 % de monocytes
- plaquettes : 60.000/mm³. Leur durée de vie est normale (étude au chrome 51)
- réticulocytes : 26.000/mm³.

- Un trouble net de maturation de la lignée granuleuse est observé sur le myélogramme :

- série granuleuse : 75 % dont :
 - myéloblastes : 4 %
 - promyéloblastes : 38 %
 - myélocytes : 7 %
 - métamyélocytes : 12 %
 - polynucléaires : 14 %

On observe, en outre une plasmocytose discrète :

- séries non myéloïdes : 15 % dont 11 % de plasmocytes.

La biopsie médullaire montre une moëlle peu riche en érythroblastes et des hématies en grand nombre. La lignée myélocytaire est peu abondante. On note une éosinophilie intense. Il existe également une infiltration lympho-plasmocytaire avec de nombreuses plages de cellules réticulaires et des îlots nécrotiques périvasculaires avec fibrose périartérielle. Il est à signaler la présence de quelques cellules lymphocytaires à noyau réfringent. Au total, bien qu'anormaux, ces aspects n'évoquent pas d'affection bien définie (Docteur Pompidou).

Une biopsie est effectuée au niveau de deux ganglions axillaires gauche :

Au faible grossissement, l'architecture ganglionnaire paraît conservée, sans l'homogénéisation habituelle dans les tumeurs ganglionnaires primitives. Il existe une prolifération tumorale d'un genre particulier faite de vaisseaux capillaires qui se multiplient à l'intérieur des sinus ganglionnaires (figure 3). Cette prolifération atteint surtout les sinus centraux; en de rares endroits, elle est aussi visible dans le sinus marginal. On constate, en ces points, que cette prolifération a tendance à déborder la capsule ganglionnaire et à infiltrer la graisse. Les néo-vaisseaux sont séparés par des cellules histiocytaires et plasmocytaires libres dans la lumière du sinus. Certains histiocytes

sont chargés de fer. Les centres germinatifs ont un aspect hyperplasique et contiennent des capillaires dont la nature tumorale est discutable. Il s'agit donc d'une prolifération de néo-vaisseaux tumoraux qui atteint tout le ganglion : elle paraît relativement systématisée au sinus et déborde légèrement la capsule. Ce n'est qu'en des régions très limitées que l'on observe une prolifération fusiforme d'allure sarcomateuse qui est celle que l'on décrit habituellement dans les lésions ganglionnaires de la maladie de Kaposi. Il n'y a aucun signe d'hématosarcome.

En conclusion, ces ganglions présentent une prolifération vasculaire tumorale correspondant vraisemblablement à des lésions localement peu évoluées de maladie de Kaposi (Docteur De Saint Maur).

- La vitesse de sédimentation est à 110 mm à la première heure. On note une perturbation des tests de floculation : Hanger s,++++, Kunkel-zinc : 113 U.I. et Thymol : 90 U.V.

- L'électrophorèse des protéines sériques met en évidence une nette augmentation des gamma-globulines :

- protéines totales : 60 g/l dont

- albumine : 23,7 g/l

- α_1 globuline : 3,3 g/l

- α_2 globuline : 8,1 g/l

- β globuline : 8,4 g/l

- γ globuline : 22,5 g/l

L'immuno-électrophorèse sérique montre une augmentation nette des immunoglobulines G et une légère diminution des immunoglobulines A et M. On note, en outre, une augmentation de l'haptoglobine et de la transferrine. Il n'y a pas d'immunoglobuline monoclonale; il n'y en a jamais eu pendant toute l'évolution. La recherche, à deux reprises, de cryoglobuline est négative.

- Le test de transformation lymphoblastique à la phytohémagglutinine est nul, témoignant d'un état de déficit de l'immunité retardée.

- Les résultats de l'exploration hépatique sont les suivants :

- bilirubine indirecte : 4 mg/l

- cholestérol total : 1,5 g/l

- phosphatases alcalines : 43 U.I.

- taux de prothrombine : 100 %

- transaminases : SGOT 20; SGPT 15.

L'étude de l'élimination de la brome-sulfo-phtaléine est normale.

Sur les coupes de la biopsie hépatique, on n'observe aucune altération hépatocytaire ni de lésion pouvant faire évoquer la maladie de Kaposi.

Le taux de fer sérique est de $39 \gamma/100 \text{ ml}$ avec un coefficient de saturation de la sidérophiline de 23 % .

- La recherche de cellules LE, de facteur anti-nucléaire et du facteur rhumatoïde, par les tests au latex et de Waaler-Rose, est négative.

Le bilan de l'hémostase est normal : en particulier, il n'existe pas de signe de coagulation intravasculaire.

La MNI test ainsi que le sérodiagnostic de l'ornithose, de la psittacose et des rickettsioses sont négatifs.

L'urée sanguine est à $0,40 \text{ g/l}$, la glycémie à 1 g/l et la calcémie à 85 mg/l .

- L'urographie intraveineuse montre une sécrétion montre une sécrétion unilatérale droite. Les cavités pyélocalicielles sont normales, compte tenu de l'augmentation du volume rénal de ce côté. A gauche, il existe des calcifications intra-rénales et le rein, atrophique, est exclu après opacification.

Dans les urines, on note une protéinurie à $0,80 \text{ g/l}$. L'analyse immunoélectrophorétique montre la présence d'albumine, d' $\alpha_2, \beta_1, \beta_2$, globulines. Il n'existe pas d'immunoglobuline monoclonale. Les investigations complémentaires à la recherche étiologique de cette protéinurie, qui atteint $2,7 \text{ g/l}$ au cours de l'évolution, ne peuvent être pratiquées en raison du caractère unilatéral de la sécrétion rénale à l'urographie intraveineuse et de l'état général du patient.

- Les radiographies ostéo-articulaires sont normales.

Evolution du syndrome articulaire

L'évolution des signes articulaires va être différente de celle des autres symptômes car remarquablement influencée par un traitement symptomatique.

* En effet, dès les premiers jours du traitement par l'indométacine, le tableau articulaire initial s'amende et l'on constate une disparition des polyarthralgies ainsi qu'une cessation des douleurs sterno-costales.

* Quinze jours après l'entrée dans le service, à la suite de troubles digestifs à type de diarrhée, on est amené à suspendre temporairement le traitement anti-inflammatoire : on assiste alors à une reprise de la symptomatologie douloureuse articulaire essentiellement au niveau de l'épaule gauche, entraînant une impotence complète, sans signe inflammatoire local; l'abduction est limitée à 90°. La reprise du traitement entraîne de nouveau une disparition des signes articulaires.

* Un mois plus tard, lors d'une nouvelle interruption du traitement anti-inflammatoire, le tableau clinique réapparaît avec :

- des courbatures généralisées,
- une gonalgie droite,
- une cervicalgie s'accompagnant d'une limitation des mouvements : la rotation axiale vers la droite est limitée à 75°; l'inclinaison latérale est douloureuse vers la gauche et limitée tant à droite qu'à gauche.

A ce moment, les problèmes hématologiques amènent à instituer un traitement par la prednisone, à la dose de 60 mg par jour, qui entraîne une disparition totale du syndrome articulaire.

Evolution générale de la maladie

* Au cours du premier mois d'hospitalisation, l'évolution est essentiellement marquée par :

- une persistance de la fièvre oscillante entre 38° et 39° avec une diminution de l'asthénie inaugurale,
- une toux avec expectoration séro-muco-purulente verdâtre : l'examen cytot bactériologique des crachats met en évidence d'assez nombreux polynucléaires peu altérés et une flore polymicrobienne banale. La culture montre une souche de streptocoque α -hémolytique et de candida albicans.

Les signes cliniques pulmonaires de la base gauche sont moins nets qu'à l'entrée : il n'existe pas de signe pleural. La radiographie pulmonaire montre une image scissurale gauche; le foyer de la base gauche est à nouveau ponctionné : le prélèvement ramène un liquide hémorragique dont la cytologie est la suivante :

- globules rouges : 26.000/mm³
- leucocytes : 320/mm³ dont 62 % de polynucléaires neutrophiles

3 % d'éosinophiles et 35 % de lymphocytes.

Le malade est mis sous antibiothérapie : Keflin* à la dose de 4 g. par jour pendant quinze jours puis sous Gentalline* à la dose de 160 mg par jour. On constate alors une amélioration sur le plan clinique :

- disparition de la fièvre oscillante
- l'auscultation pulmonaire ne retrouve aucun foyer pleuro-parenchymateux.

Parallèlement, le myélogramme montre une plasmocytose discrète à 7 %, une hyperéosinophilie à 9 % et une hyperplasie réticulo-histiocytaire sans élément anormal.

L'examen est complété par une biopsie médullaire qui révèle un aspect de moelle bloquée avec un retard de maturation particulièrement net de la lignée granuleuse et une réaction intense à myélocytes éosinophiles. Les érythroblastes sont peu nombreux contrastant avec une infiltration lympho-plasmocytaire. Cette moelle est, en outre, remarquable par la présence, beaucoup plus importante que sur la première biopsie, de lymphocytes à noyau réfringent (figure 6) et par la densification du réseau de réticuline (figure 5) (Docteur Pompidou). A cette époque, la numération-formule sanguine est la suivante :

- globules rouges : 2.840.000/mm³
- leucocytes : 4.500/mm³ dont 82 % de polynucléaires neutrophiles, 4 % d'éosinophiles, 3 % de basophiles, 10 % de lymphocytes et 1 % de monocytes
- plaquettes : 150.000/mm³
- réticulocytes : 92.000/mm³

et met donc en évidence une anémie, une nette amélioration de la thrombopénie ainsi qu'une importante poussée réticulocytaire.

* Au début du mois de décembre 1972, on constate la survenue d'une pancytopénie plus marquée :

- globules rouges : 2.250.000/mm³
- leucocytes : 900/mm³ dont 7 % de polynucléaires neutrophiles, 4 % d'éosinophiles, 3 % de basophiles, 70 % de lymphocytes et 16 % de monocytes.
- plaquettes : 45.000/mm³.
- réticulocytes : 88.000/mm³.

Le myélogramme retrouve le trouble de maturation de la lignée granuleuse avec blocage au stade promyélocyte (48 %) observé lors de la première étude histologique. La plasmocytose est à 10 %. On note quelques cellules réticulaires d'aspect normal. Ces examens montrent

l'importance du degré d'insuffisance médullaire observé à cette période.

La radiographie pulmonaire montre un épanchement du cul de sac postérieur droit qui est ponctionné : le prélèvement remène 250 cm³ de liquide jaune citrin d'aspect très fibrineux, non purulent et sans aspect hémorragique macroscopiquement; la cytologie est la suivante :

- globules rouges : 1.130/mm³
- leucocytes et éléments nucléés : 670/mm³ dont 1 % de polynucléaires neutrophiles et 8 % de lymphocytes.

Il n'existe pas de germe visible tant à l'examen direct qu'à la culture. L'examen chimique donne les résultats suivants :

- glucose : 0,75 g/l
- chlorure de sodium : 3,95 g/l
- protides : 15 g/l

Dans les jours qui suivent, on constate un syndrome pleural de la base gauche.

En outre, il existe des signes de phlébothrombose au niveau du membre inférieur droit : le trajet des veines profondes du mollet est douloureux et présente un oedème mixte.

La recherche du bacille de Koch à l'examen direct et à la culture, dans l'expectoration et les urines, a toujours été négative.

Un foyer de râles crépitants est perçu au niveau du sommet droit; la radiographie confirme l'existence d'une pneumopathie intéressant le segment dorsal du lobe supérieur droit, traduite par une image arrondie, inhomogène, à limites floues.

* Au début du troisième mois d'évolution, le tableau clinique se complète avec une abolition des vibrations vocales et du murmure vésiculaire de la base gauche, accompagnée de frottements pleuraux aux deux temps respiratoires. La température reste oscillante entre 38° 5 et 39° 5.

Sous antibiothérapie (Kéflin* : 4 g. par jour et Gentalline* : 160 mg par jour), l'évolution de la pneumopathie est stationnaire sur le plan clinique (pas d'augmentation des râles crépitants, toux sèche) et sur le plan radiologique. La corticothérapie est poursuivie à la dose de 30 mg par jour.

Progressivement, l'image segmentaire du lobe supérieur droit se densifie, les culs de sac postérieurs s'éclaircissent. Le syndrome

infectieux persiste et on décide d'augmenter les doses d'antibiotiques : ampicilline : 12 g par jour et Gentalline* : 160 mg par jour. D'autre part, on institue un traitement par Calciparine* à la dose de 1,4 mg par jour en deux injections du fait d'antécédents de phlébite et d'un défaut isotopique observé au niveau pulmonaire, laissant supposer une dissémination d'embols.

Après trois jours de ce traitement, on ne note pas de sensible amélioration sur le plan clinique. Sur les radiographies, on observe une image d'excavation au sein du foyer du lobe supérieur droit. Il n'existe pas de vomique. Toutes les hémocultures sont négatives. La température persiste à 38°. Compte tenu des perturbations hématologiques, on recherche, par médullogramme avec ensemencement, une tuberculose hématopoïétique : la moelle est de richesse normale et on observe la persistance du trouble de maturation de la lignée granuleuse :

- série granuleuse : 61 % dont :

- promyélocytes : 20 %

- myélocytes : 11 %

- métamyélocytes : 18 %

- polynucléaires : 9 %

- séries non myéloïdes : 25 % dont 11 % de plasmocytes. Il n'existe pas de cellule anormale.

Une laparoscopie est pratiquée à la recherche d'une dissémination tuberculeuse péritonéale. Malgré la négativité de ces examens, un traitement anti-tuberculeux d'épreuve est cependant entrepris, associé à la Gentalline*. Après trois semaines d'association Gentalline* - Ethambutol* - Rimifon*, ce traitement ne se révèle pas concluant. Le foyer pulmonaire du lobe supérieur droit, excavé, évolue vers l'abcédation avec un niveau hydro-aérique. Cette évolution rapide, avec excavation importante, évoque une surinfection à germes banals. L'étude cyto-bactériologique des crachats ne retrouve qu'une souche de *protéus mirabilis*. La recherche de bacille de Koch est constamment négative.

Parallèlement, la pancytopénie, en particulier la granulopénie qui est extrême, reste importante :

- globules rouges : 2.800.000/mm³

- leucocytes : 2.900/mm³ dont 5 % de polynucléaires neutrophiles, 2 % de basophiles, 72 % de lymphocytes et 21 % de monocytes

- plaquettes : 150.000/mm³
- réticulocytes : 37.000/mm³

La vitesse de sédimentation reste élevée à 140 mm à la première heure, comme pendant toute la durée de l'évolution.

* Au début du quatrième mois d'hospitalisation, on assiste cependant à une amélioration transitoire de l'état général du malade. Les clichés du thorax montrent une légère diminution de l'image hydroaérique avec formation d'une bronche de drainage. La toux s'accompagne d'une importante expectoration purulente, témoignant du drainage de l'abcès. Néanmoins, la température persiste à 38° avec deux clochers fébriles à 39°. Les hémocultures pratiquées restent négatives.

Le traitement anti-tuberculeux est poursuivi malgré l'absence de preuve bactériologique et histologique; on lui associe : Pyopen* à la dose de 30 g. par jour et Gentalline* à la dose de 120 mg par jour. Trois jours après ce traitement antibiotique intense, on note :

- une baisse progressive de la température,
- une réapparition avec majoration des oedèmes des membres inférieurs, atteignant le matin la région thoracique,
- une extension des lésions cutanées traduisant une reprise évolutive de la maladie de Kaposi,
- une très nette diminution de l'état de conscience,
- une oligurie marquée.

Le malade est polypnéique et s'encombre; il décède après quatre mois d'hospitalisation, d'encombrement broncho-pulmonaire majeur à la suite d'une longue évolution septique pulmonaire avec aplasie des granulocytes.

Vérification anatomique

L'étude nécropsique pratiquée intéresse essentiellement le bloc trachéo-broncho-pulmonaire, le foie, la rate, le rein gauche, les ganglions lymphatiques médiastinaux et la moelle osseuse (Docteurs De Saint Maur, Galian et Lecharpentier).

- Bloc trachéo-broncho-pulmonaire :

Le lobe supérieur droit est ferme; il présente, à la coupe, une cavité de 4 cm de diamètre contenant un séquestre pulmonaire de nécrose.

Le pourtour de la cavité est hémorragique; plus à distance, elle est limitée par un parenchyme pâle, siège de fibrose. Il existe une lésion analogue de petite taille dans le lobe supérieur gauche.

Dans les deux poumons, sont disséminées des lésions de petite taille, souvent sous-pleurales et, à la base, constituées de foyers de sclérose rétractile, pigmentées. La partie postérieure des deux poumons présente des lésions d'un troisième ordre, consistant en plages d'infiltration d'aspect grisâtre et gélatineux. Au niveau des artères pulmonaires, on ne note ni embolie ni athérome.

Histologiquement, il existe :

- d'une part, des lésions cicatricielles fibreuses tatouées d'anthraxose,
- d'autre part, au niveau du lobe supérieur droit, une pneumopathie aiguë comportant au centre, un abcès de 4 cm de diamètre, d'aspect histologique banal (pas de mycose ni de lésion tuberculeuse) et, en périphérie, des foyers de pneumonie lipidique.

Au sein de ces lésions non spécifiques, notamment en bordure de l'abcès, on retrouve au sein de quelques cellules bordant les canaux alvéolaires, une volumineuse inclusion éosinophile située au milieu du noyau dont elle occupe la quasi totalité, séparée de la membrane nucléaire par un halo clair. Un tel aspect évoque celui observé dans les infections à cytomégalovirus (figure 7).

- Macroscopiquement le foie, en dehors de formations kystiques banales au niveau du lobe droit, est d'aspect normal; il existe histologiquement une sidérose particulièrement nette au niveau des cellules de Küppfer, et, en bordure des espaces portes, quelques foyers de lésions kaposiennes typiques (figure 2).

- La rate est, macroscopiquement, indemne de toute lésion et présente histologiquement une sidérose de la pulpe rouge et surtout de la pulpe blanche.

- Rein gauche :

Il s'agit d'un rein atrophique, très altéré, sans corticale ni médullaire individualisée et contenant plusieurs kystes. Calices et bassinets sont hypoplasiques. L'aspect histologique est plus en faveur d'un reliquat wolfien que d'une dysplasie rénale "complète", étant donnée l'absence de toute structure métanéphrogène.

- Les ganglions lymphatiques médiastinaux sont peu volumineux et légèrement pigmentés de fer.

- La moelle osseuse :

Sur les différentes coupes examinées, l'aspect est identique : on note une intense érythroblastopénie, une diminution du nombre des mégacariocytes et une diminution nette des éléments matures de la lignée myéloïde; celle-ci contraste avec une très nette augmentation du nombre des cellules myéloïdes jeunes (figure 1) responsable de la richesse cellulaire. Le blocage semble se faire au stade promyélocyte. Il existe une myélofibrose notable, pratiquement pas de sidérose mais une plasmocytose nette faite parfois d'éléments binucléés. On ne note, à ce niveau, aucune localisation kaposienne.

En résumé, il s'agit d'une maladie de Kaposi chez un homme de 64 ans, israélite, originaire d'Afrique du Nord, ayant débuté trois ans plus tôt par des localisations cutanées négligées. Par la suite, ces lésions se sont accompagnées d'un épisode d'oedème des membres inférieurs d'aspect lymphangitique.

L'hospitalisation est motivée par un épisode polyarthralgique aigu, intense et fébrile, rapidement régressif sous indométacine.

L'évolution est alors dominée par une suppuration pulmonaire traînante avec fièvre hectique insensible à tout traitement antibiotique antituberculeux et non spécifique prolongé. Cette suppuration apparaît en relation avec une granulopénie majeure liée à un blocage de maturation au niveau des promyélocytes et responsable du décès après quatre mois d'évolution.

L'autopsie permet de retrouver l'atteinte kaposienne outre à la peau, au système lymphatique et au niveau du foie. En revanche, au niveau pulmonaire, aucune lésion kaposienne n'est mise en évidence. L'abcès, probablement à pyogène, est confirmé mais on observe, en bordure de celui-ci, les stigmates d'une infection par le cytomégalovirus.

Les particularités de notre observation sont donc les suivantes :

- Le tableau articulaire, particulièrement intense au début et ayant motivé l'hospitalisation de ce malade dans un service de rhumatologie,
- Les localisations extracutanées : ganglionnaires et hépatique,
- Les lésions médullaires réalisant une insuffisance médullaire prédominant sur la lignée myéloïde et évoluant vers un stade

- d'aplasie médullaire particulièrement nette en fin d'évolution,
- enfin l'existence d'une infection intercurrente à cytomégalovirus compliquant l'évolution.

Les lésions cutanées kaposiennes

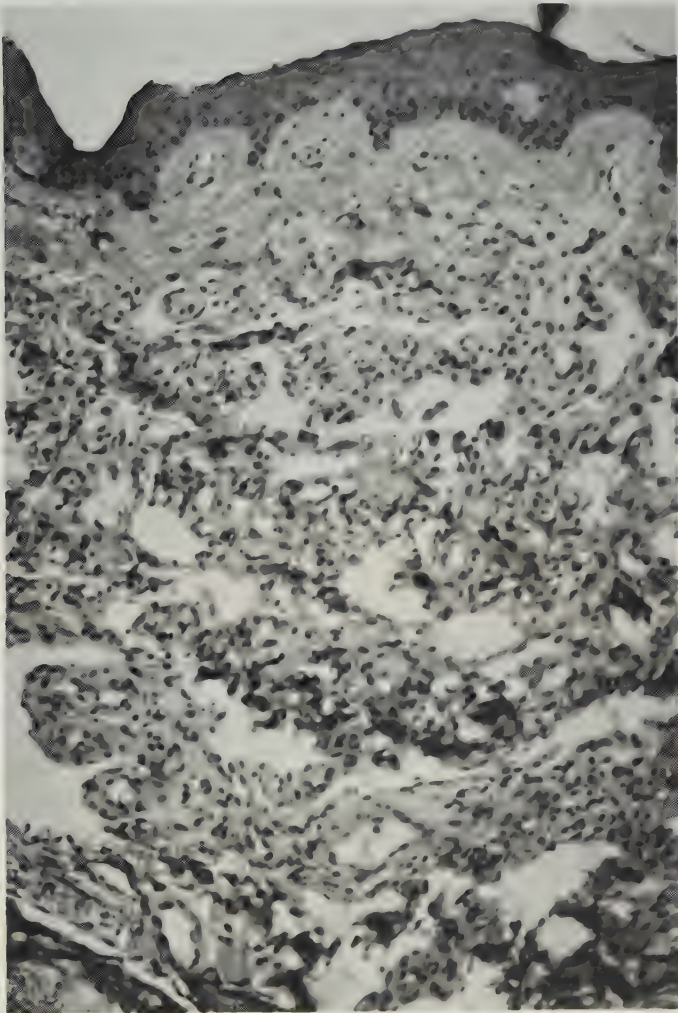


Figure 1 - Grossissement x 100

Les localisations kaposiennes extra-cutanées

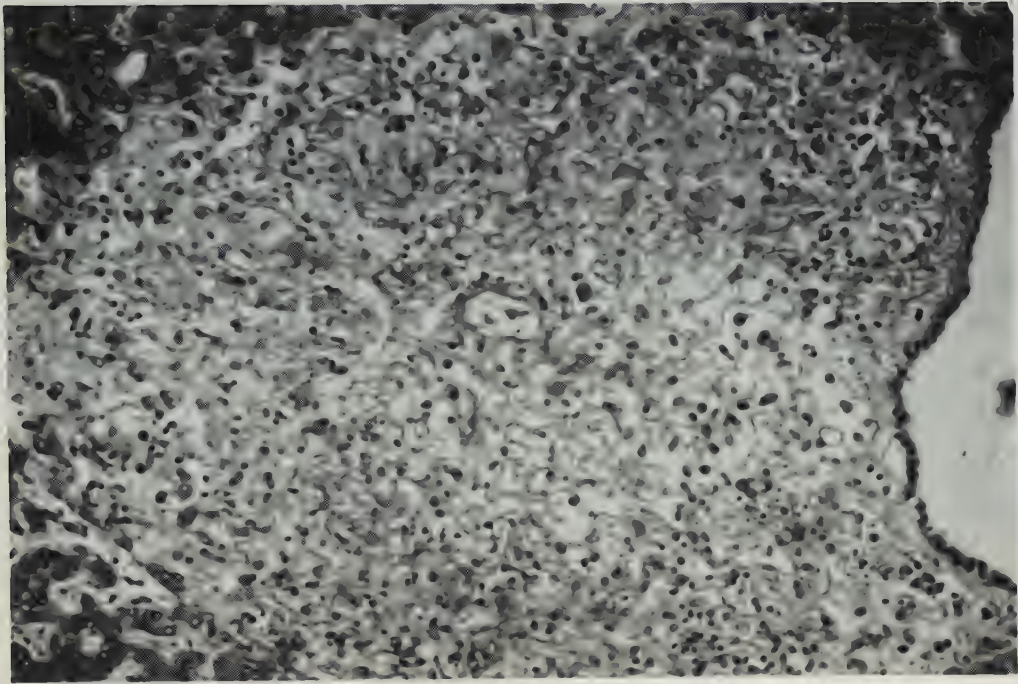
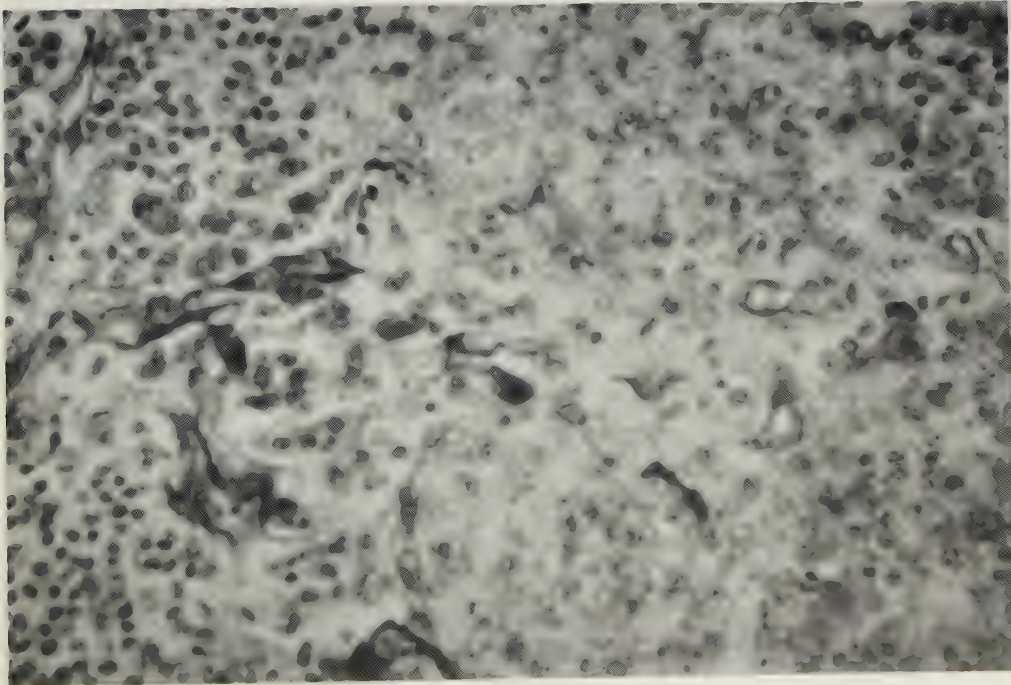


figure 2 - Grossissement x 250



Les altérations médullaires

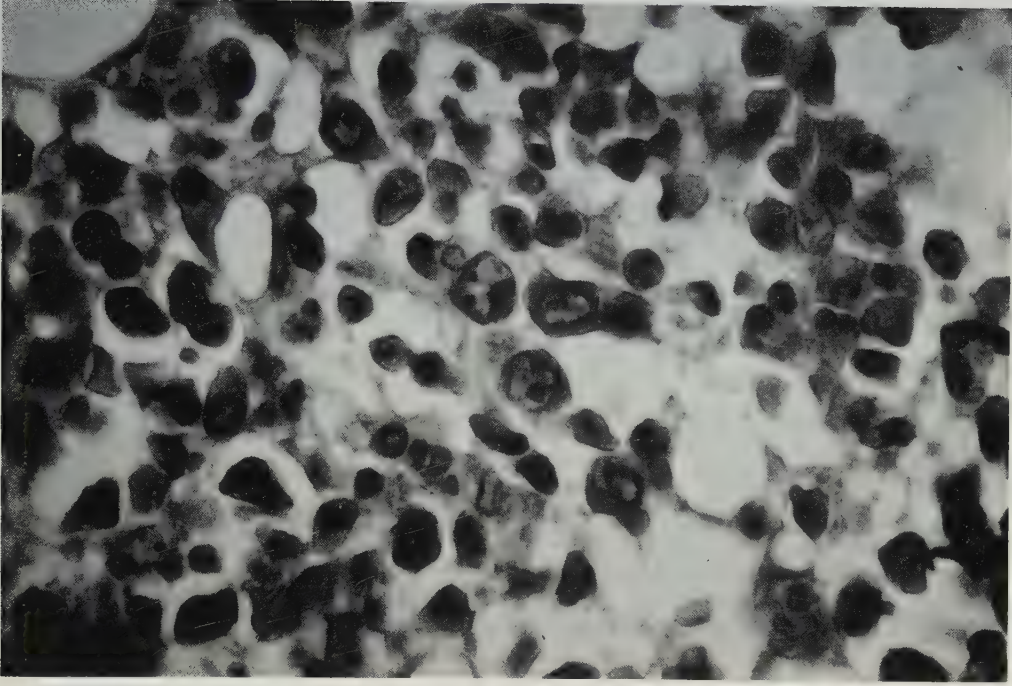


figure 4 - Grossissement x 600

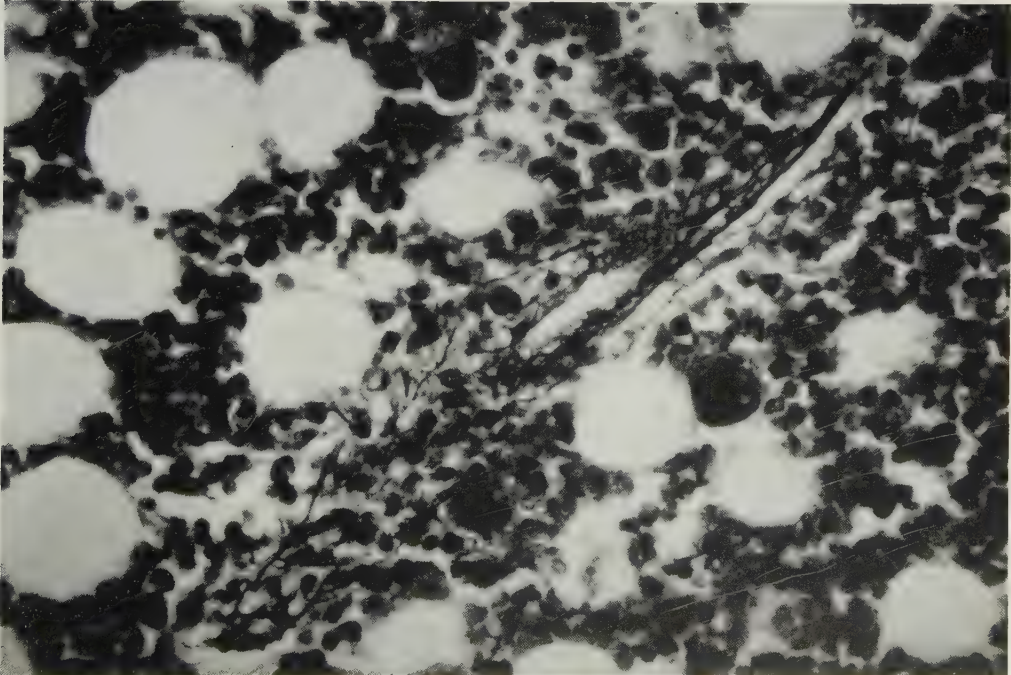


figure 5 - Grossissement x 250

Les altérations médullaires (suite)

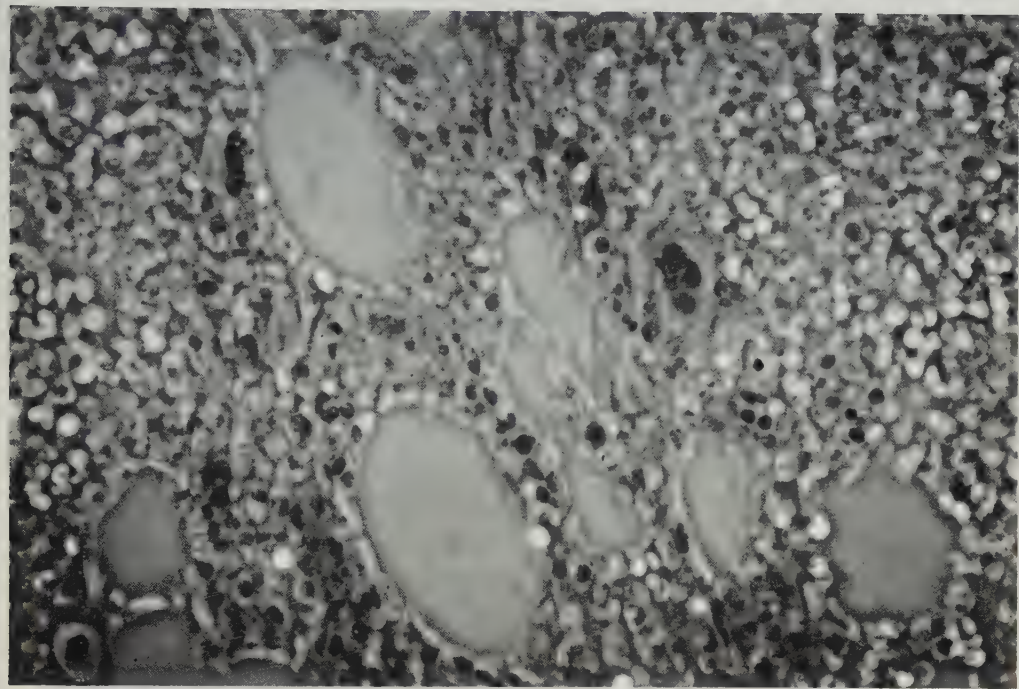


figure 6 - grossissement x 250

L'infection pulmonaire à cytomégalo virus

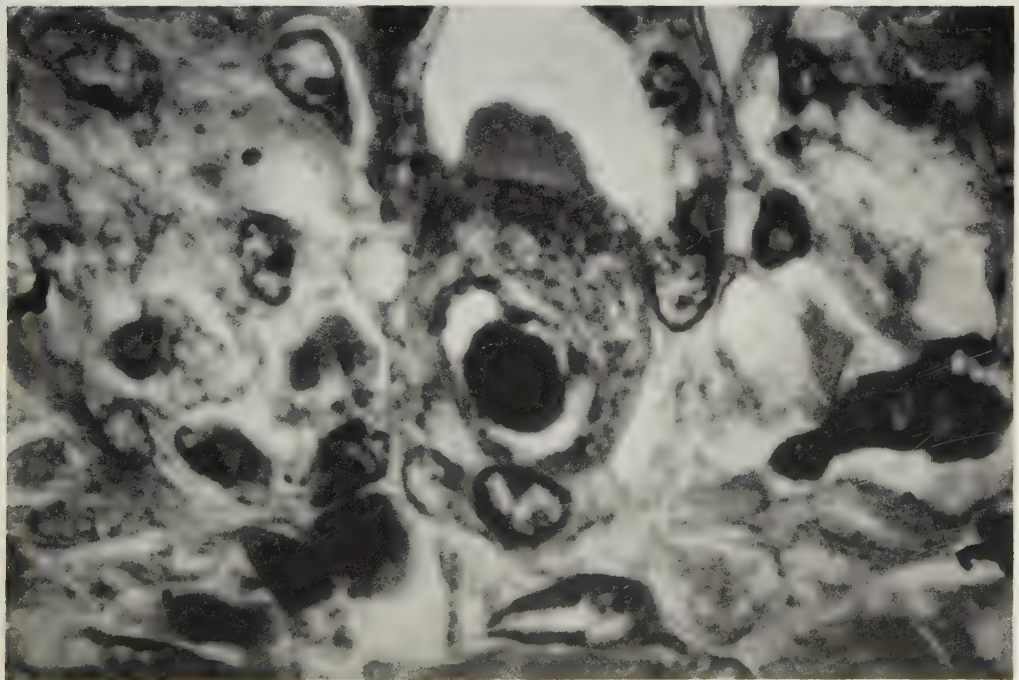


figure 7 - Grossissement x 1000.

DEUXIEME PARTIE

I. LA FORME HABITUELLE DE LA MALADIE DE KAPOSI

A. Le terrain

Si la maladie de Kaposi est observée à peu près dans les pays et dans toutes les races, sa répartition est très inégale. La statistique de Dorfell (25) totalise 356 cas dont : 111 italiens, 50 russes, 20 polonais, 45 juifs d'origine russe ou polonaise, 12 autrichiens, 8 américains, 7 hongrois, 5 allemands et divers autres. En Afrique noire, la maladie prédomine dans la zone équatoriale (Congo, Ouganda, Kenya). Du point de vue racial, le type bantou semble le plus fréquemment atteint.

En France, le plus souvent les patients sont originaire d'Europe centrale ou du bassin méditerranéen (Israélites) mais on observe également cette maladie chez des français de souche n'ayant jamais quitté la France.

C'est à partir de 50 ans que surviennent la plupart des cas : dans la statistique de Dorfell (25), sur 219 cas, 68 % des cas sont observés après 50 ans. Il faut cependant souligner la fréquence de la maladie, en milieu africain, chez les sujets jeunes.

Il existe une nette prédominance du sexe masculin : la plupart des statistiques rapportant environ 90 % de cas masculins. D'autres facteurs, tels des traumatismes, des brûlures et des gelures interviennent dans l'apparition des lésions cutanées.

B. Modes d'installation

Habituellement la maladie débute par l'apparition de signes cutanés aux extrémités (mains, pieds, jambes), ces lésions étant souvent multiples, bilatérales et symétriques. Ailleurs, la localisation de ces lésions est plus atypique : cuir chevelu, pavillon de l'oreille, paupière, visage, organes génitaux, localisation muqueuse ou viscérale

sans lésion cutanée (muqueuse buccale, perforation duodénale). On peut également observer des lésions cutanées atypiques réalisant des aspects de botryomycome, d'acrocyanose ou de mycétome. Un purpura, un lymphœdème des membres inférieurs pouvant évoluer vers un éléphantiasis, peuvent inaugurer la maladie.

Mais, en général, la maladie évolue, complétant le tableau dans un sens plus typique.

C. Période d'état

1. Les lésions cutanées

Ce sont les signes prédominants et les seules manifestations évocatrices. La lésion initiale peut être unique et rester isolée pendant plusieurs mois ou années; elle disparaît exceptionnellement spontanément. En général, les foyers sont multiples, localisés sur un segment de membre ou très éloignés les uns des autres. Ils s'étendent et se multiplient progressivement ou par poussées.

Il s'agit d'une éruption polymorphe qui présente deux types lésionnels principaux :

- des plaques érythémato-angiomateuses :

- de taille variable,
- à contours nets et irréguliers, " géographiques ",
- d'abord maculeuses puis infiltrées, devenant saillantes,
- de surface lisse, parfois squameuse ou kératosique,
- de teinte rouge vif ou violacée ou brune,
- parfois entourées d'un halo bleu-verdâtre ecchymotique,
- la vitropression pouvant effacer certaines plaques maculeuses, mais une coloration jaune-brunâtre persiste souvent.

- des tuméfactions papulo-nodulaires :

Elles peuvent apparaître d'emblée sur une peau saine ou, plus souvent, sur les plaques angiomateuses. Il s'agit :

- de nodules saillants, inégaux, hémisphériques ou aplatis, arrondis ou de forme irrégulière,
- de quelques millimètres à un ou deux centimètres de diamètre,
- sessiles, enchassés dans la peau,
- de couleur rouge violacée ou brune,
- de surface lisse, luisante, parfois squameuse et rugueuse,
- de consistance soit dure soit élastique et dépressible,
- pouvant devenir volumineuses, en particulier chez les africains,

et changer de consistance au cours de l'évolution, réalisant un aspect pseudo-fluctuant et flasque,

- pouvant s'ulcérer quelquefois, surtout aux extrémités,
- souvent confluentes, se groupant en nappes mammelonnées et infiltrées, évoluant en des placards de blindage d'un segment de membre; l'extension pouvant également se faire en profondeur et provoquer une adhérence aux plans musculo-tendineux et osseux, entraînant une induration globale d'un segment de membre,
- pouvant disparaître spontanément ou prendre un aspect kystique pseudo-lymphangiomateux à liquide aqueux ou sirupeux, parfois légèrement hémorragique.

Les formations papillomateuses et kératosiques réalisent parfois un aspect en " chou-fleur " ou de cornes cutanées, chez le noir africain en particulier. Sur le plan histologique, ces lésions correspondent à une double prolifération cellulaire et vasculaire :

- les cellules appartiennent à plusieurs types; les éléments caractéristiques sont les cellules fusiformes, groupées en amas denses et en faisceaux : il s'agit de fibroblastes plus ou moins jeunes, rarement en mitose et peu dystrophiques. On observe en plus grand nombre des histiocytes, des lymphocytes, des plasmocytes, des mastocytes et des polynucléaires.
- les cavités vasculaires sont en nombre et taille variables : il peut s'agir de vaisseaux de type adulte avec une bordure endothéliale continue, souvent turgescence et même parfois épithéliale. Ailleurs, on observe des capillaires néoformés, plus ou moins bien limités par une bordure d'éléments endothéliaux boursoufflés, sans limite propre et bordés par les cellules fusiformes.

On peut noter également, au sein de ces lésions, la présence d'hémorragies soit récentes (amas de globules rouges extravasés) soit anciennes (dépôts pigmentaires d'hémosidérine). L'image histologique peut être plus ou moins caractéristique suivant la prédominance du processus angioformateur ou du processus fibroblastique; parfois, il peut exister un monomorphisme poussé à l'extrême, et l'existence de monstruosité cellulaires et de mitoses peuvent, dans certains cas, poser un problème de diagnostic différentiel avec un angio- ou un fibrosarcome.

2. Les œdèmes

Ils prédominent aux extrémités et sont souvent associés aux lésions cutanées. Elastiques et durs, ils siègent en général aux extrémités des membres inférieurs, s'arrêtant brusquement au dessous du genou. Ces œdèmes peuvent être précoces, précédant de plusieurs mois voire plusieurs années les signes cutanés; plus souvent tardive, l'infiltration œdémateuse prend un aspect dur, scléreux, blanc ou échymotique : à son niveau, on peut observer des nodules et des nappes papillomateuses. Dans les formes majeures, ces œdèmes réalisent un aspect pachydermique du pied : c'est l'éléphantiasis kaposien.

3. Les signes fonctionnels et généraux

Ils sont habituellement discrets ou absents : le prurit est rare, les douleurs sont variables, allant de simples paresthésies à de vives douleurs au niveau des nodules soumis à pression ou des névralgies intéressant tout un membre. L'état général est longtemps conservé, la fièvre est rare. Le plus souvent, l'hémogramme est normal : il peut toutefois exister une éosinophilie et une monocytose avec ou sans hyperleucocytose. Le myélogramme est soit normal soit hyperplasique avec une augmentation des cellules mononuclées et réticulaires; certaines observations font état d'une infiltration éosinophilique et plasmocytaire. L'ensemble de ces perturbations se voit surtout dans les formes chroniques.

4. Les localisations extracutanées

Elles sont multiples mais peu fréquentes : elles représentent, suivant les auteurs, environ 10 à 15 % des cas.

- Les atteintes digestives semblent être les plus fréquentes des localisations extracutanées (50% des atteintes viscérales). Les zones d'élection des nodosités kaposiennes sont les muqueuses buccale, gastrique et intestinale (grêle). Quelques douleurs épigastriques ou abdominales, de la diarrhée en sont les principales manifestations. Le lavement baryté objective des lacunes gastriques ou intestinales mais elles sont inconstantes et seule, l'endoscopie permet de voir les nodosités. Ces nodules sont souvent latents, ce qui explique que dans la moitié des cas, ce sont des découvertes d'autopsie; mais cette localisation reste grave par les complications souvent mortelles qu'elle détermine (hémorragies digestives, péritonites, occlusions,

perforations). Des nodules hépatiques et spléniques peuvent également être découverts à l'autopsie.

- Les adénopathies kaposiennes sont souvent modérées et passent inaperçues dans certains cas. Elles sont limitées, touchent toutes les aires et peuvent apparaître isolées, sans lésions cutanée. Leur biopsie ne révèle qu'exceptionnellement des structures kaposiennes caractéristiques ce qui rend le diagnostic difficile.

- Les manifestations pulmonaires peuvent être inaugurales, encore qu'elles soient habituellement latentes et découvertes à l'autopsie. La symptomatologie pulmonaire est peu spécifique et faite de dyspnée d'effort, de toux avec parfois raucité de la voix et d'épisodes fébriles et douloureux brutaux s'accompagnant d'expectoration muco-purulente. Un hippocratisme digital s'associe souvent à ces signes. La radiographie pulmonaire révèle des opacités nodulaires mal limitées, de taille variable, souvent confluentes et prenant un aspect pseudo-tumoral. Ces images sont basales, souvent sous-pleurales; parfois on peut voir des adénopathies médiastinales.

- Les lésions osseuses sont rares; elles siègent surtout aux pieds et aux mains; elles peuvent être douloureuses mais sont souvent révélées par l'examen radiologique qui montre soit une simple raréfaction de la trame osseuse, soit des images lacunaires envahissant le périoste (aspect en " mie de pain ", en " nid d'abeille "). Parfois, de légères densifications, une périostite condensante ou des calcifications se surajoutent aux images précédentes.

- Les atteintes cardiaques sont rares également. Ce sont des péricardites avec épanchements hémorragiques, capricieuses et à rechutes. Elles réalisent progressivement un tableau d'insuffisance cardiaque globale. Anatomiquement, on peut trouver soit des nodosités kaposiennes siégeant sur les différentes tuniques, soit une tumeur unique, le plus souvent de l'oreillette droite et d'histologie kaposienne.

- Diverses autres atteintes sont décrites; nous citerons : l'atteinte du rein, de la vessie, des organes génitaux; des localisations musculaires, nerveuses et encéphaliques, thyroïdiennes, surrénaliennes et pancréatiques. L'association de cette maladie à d'autres hémoréticulopathies est particulièrement fréquente (maladie de Hodgkin, mycosis fongique, lymphosarcome, leucémie lymphoïde, leucémie myéloïde, maladie de Brill-Symmers).

D. L'évolution

Elle est imprévisible : dans certains cas, on observe une survie d'une durée extrêmement variable allant de deux à trois ans dans les formes aiguës, à dix à vingt ans, voire cinquante ans avec une assez bonne tolérance durant cette période. La progression des lésions cutanées est variable : les nodules pouvant soit rester stationnaires, soit s'étendre ou encore diminuer et disparaître spontanément. Le plus souvent, de nouvelles lésions apparaissent, gagnant progressivement la racine des membres et le tableau cutané s'aggrave lentement. La mort survient rapidement, due à des causes diverses : cachexie progressive, maladies infectieuses intercurrentes, complications viscérales diverses notamment digestives, poussée évolutive des lésions, association à d'autres hémoréticulopathies.

II. LES PARTICULARITES DE NOTRE OBSERVATION

A. Maladie de Kaposi et polyarthralgies

L'importance du tableau articulaire inaugural de la phase évolutive de la maladie de Kaposi dans notre observation, fait discuter l'origine de ces polyarthralgies.

1. Une pathologie associée, rhumatismale, est éliminée :

- La recherche du facteur rhumatoïde, dans le sérum et le liquide pleural, est négative.
- Une connectivite est également éliminée par l'absence de facteur anti-nucléaire et de cellule LE dans le sérum et le liquide pleural.
- La biopsie musculaire, au niveau des fragments examinés, ne montre pas d'oedème ni de signe de dégénérescence fibroïde ni d'infiltration lympho-plasmocytaire ou histiocytaire, toute lésion pouvant évoquer une périartérite noueuse ou une polymyosite.
- Le tableau articulaire prédominant aux membres inférieurs, associé à un purpore écchymotique et un oedème cyanique de même topographie, suggère la présence d'une cryoglobuline : sa recherche, à deux reprises, s'est révélée négative.
- Il n'y a pas de foyer septique ORL et d'ailleurs, la suppuration pulmonaire n'existe pas au moment où les polyarthralgies dominent le tableau clinique : on ne peut donc retenir l'hypothèse d'une polyarthrite post-angineuse.

2. Une pathologie associée, virale, est également recherchée

La similitude des aspects cliniques observés au cours de certaines viroses et chez ce malade peut faire évoquer une infection virale interrurrente :

- Au cours de la phase prodromique de l'hépatite virale, on observe le plus souvent de simples arthralgies de durée brève mais qui, dans certains cas, sont plus durables et intenses et dominent le tableau clinique : le syndrome articulaire se constitue en une véritable polyarthrite, frappant de façon symétrique les grosses articulations des membres, parfois le rachis cervical et les articulations temporo-maxillaires. L'aspect réalisé est tantôt celui d'un rhumatisme articulaire aigu, tantôt celui d'une polyarthrite au début : les douleurs sont acromégaliques; il existe une raideur matinale, une tuméfaction des articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximales.
- Le syndrome articulaire de la mononucléose infectieuse comporte également, outre les douleurs cervicales et scapulaires, une atteinte oligo- et polyarticulaire des chevilles, des genoux, des poignets et des doigts, d'importance variable et sans épanchement. Mais ces manifestations restent exceptionnelles.
- Aucune manifestation ostéo-articulaire n'est observée, à notre connaissance, au cours de l'infection à cytomégalo-virus.

Notre malade n'a pas d'hépatite virale (taux de transaminases normal, recherche de l'antigène Australia négative); par ailleurs, l'infection à cytomégalo-virus ne nous paraît pas capable d'expliquer les manifestations articulaires de notre observation. Aucune virose n'est mise en évidence sur le plan sérologique; la recherche des antigènes suivants, effectuée sur deux prélèvements à quinze jours d'intervalle, est négative : virus influenzae A et B, para-influenzae 1 et 3, adénovirus 7 et virus syncytial respiratoire. Le MNI test est négatif.

3. Origine kaposienne

La recherche, dans la littérature, de manifestations articulaires semblables au cours de la maladie de Kaposi ne nous a pas permis de retrouver d'observations analogues. Cependant, Duperrat (30) note, dans les antécédents d'un de ces patients, trois épisodes articulaires étiquetés " polyarthrite post-angineuse " : le premier épisode est traité par corticoïdes, le deuxième par Plaquénil* et Décadron*, et ce

n'est que lors du troisième épisode que le malade est hospitalisé : ces polyarthrites atteignant les grosses articulations et se sont accompagnées d'angine lors des deux premiers épisodes. Les radiographies ostéo-articulaires sont normales. Les lésions cutanées sont apparues huit mois après ce dernier épisode alors que le malade était sous prednisone, traitement qui semble avoir eu un effet favorable sur cette polyarthrite.

Le Coulant, Texier, Majeville, Géniaux et Tamisier (59) rapportent le cas d'un malade de 87 ans, de race noire, ayant des lésions cutanées kaposiennes de la plante du pied droit et du pavillon de l'oreille gauche respectivement depuis deux ans et six mois. Aux mains, on note de grosses déformations des doigts en "coup de vent", avec demi-flexion et tassement; il existe une infiltration diffuse des doigts qui sont boudinés : la gêne fonctionnelle est importante. Les radiographies ostéo-articulaires montrent une ostéoporose légère, des remaniements ostéo-articulaires sans aucun caractère spécifique. Il n'existe aucun argument formel en faveur d'une polyarthrite rhumatoïde ou d'une origine kaposienne de ces arthropathies.

Pour une malade de 75 ans de Hadida, Sayag et Tramier (50), les lésions cutanées kaposiennes évoluent depuis l'âge de 23 ans, vraisemblablement d'origine rhumatoïde.

Ces observations font donc apparaître les manifestations articulaires comme une pathologie associée à la maladie de Kaposi : post-angineuse dans le premier cas, peut-être rhumatoïde dans le deuxième et le troisième cas; et aucune manifestation spécifique articulaire kaposienne n'a donc jamais été rapportée, à notre connaissance. Notre malade, bien entendu, n'a aucune détermination osseuse et les épiphyses sont radiologiquement normales.

Nous relatons donc notre cas, que nous ajoutons aux observations précédentes, sans pouvoir trancher entre pathologie associée et manifestations spécifiques de la maladie de Kaposi.

B. Les localisations extracutanées

1. Les adénopathies kaposiennes : corrélations anatomo-radiologiques.

Les adénopathies, dans la maladie de Kaposi, sont inconstantes; elles sont relativement fréquentes chez les africains : 7 à 10 % suivant

les statistiques. Tous les groupes superficiels peuvent être atteints : inguinaux, axillaires, cervicaux; plus rarement, épitrochléens, sus-claviculaires, sous-maxillaires ou pré-tragiens. Ces adénopathies sont de volume variable, allant de la discrète adénomégalie à la volumineuse macropolyadénopathie des enfants de race noire (75, 76, 98). Ces ganglions sont fermes, indolores, mobiles et sans réaction inflammatoire locale.

Les adénopathies profondes peuvent être médiastinales, latéro-trachéales, inter-bronchiques ou hilaires, et sont généralement découvertes sur les radiographies thoraciques. D'autres localisations sont des découvertes d'autopsie : adénopathies péribronchiques, mésentériques, iliaques externes et primitives.

- Les différents aspects histologiques

Etant donné la fréquence de la maladie de Kaposi avec d'autres hémoréticulopathies, seul l'examen histologique, devant un ganglion dans le contexte d'une maladie de Kaposi, permet de le rattacher à une étiologie précise. On distingue ainsi divers types histologiques (26, 29).

- Les adénites non spécifiques

Il s'agit d'une hyperplasie réticulaire monomorphe, sans signe de malignité. Les aspects observés montrent quelques éléments à noyau un peu gros et bourgeonnant, qui, sans être tumoraux, ne peuvent être qu'un stade préliminaire à l'apparition ultérieure d'une hémoréticulopathie. On peut également observer une pigmentation hémossidé-rinique dans les cellules de la corticale qui, dans le contexte d'une maladie de Kaposi, suggère une localisation kaposienne débutante. Ce type d'adénopathie est considéré comme une localisation discrète ou un stade de début d'un des deux autres types suivants (Duperrat, 29).

- Les adénopathies kaposiennes.

On retrouve, à ce niveau, la double composante vasculaire et cellulaire de l'affection : des plages de cellules fusiformes débordant les travées conjonctives, envahissant le parenchyme lui-même; couronnes lymphoïdes et centres clairs sont soit agglomérés en nappes compactes, soit dissociés. Tous les intermédiaires entre les amas cellulaires pleins et ceux creusés de véritables cavités néoformées peuvent être observés. Les cavités peuvent se présenter comme de simples fentes ou avec un aspect plus ectasique, ce qui semble démontrer la nature vasculaire de ces fentes, bien qu'aucune hématie n'y soit aperçue. Enfin, on peut également observer une hyperplasie

des sinus corticaux intriqués à de larges capillaires congestifs, une hyperplasie des capillaires capsulaires, un épaissement des parois artériolaires et des dépôts de pigment hémosidérinique.

- *Les localisations ganglionnaires d'autres hémoréticulopathies, au cours de la maladie de Kaposi.*

Ces associations sont fréquentes (4, 66, 77); on peut observer, sur une même coupe, des lésions kaposiennes et des structures typiques d'autres hémoréticulopathies, maladie de Hodgkin en particulier. Le diagnostic est d'autant plus difficile que des formes histologiques de transition sont possibles (4, 110).

- *Les aspects lymphographiques*

L'étude du système lymphatique chez le kaposien peut être complétée par la lymphographie; les travaux récents, en particulier ceux de Baddeley (2), permettent d'individualiser certains aspects radiologiques et d'établir une corrélation entre les images radiologiques d'une part, et les lésions histologiques et certains aspects cliniques d'autre part.

Des lymphographies systématiques sont pratiquées chez des malades présentant des formes "diffuses" de la maladie, ayant une longue histoire évolutive: tous ces malades présentent des nodules cutanés aux extrémités et un oedème bilatéral des membres inférieurs; la plupart d'entre eux ont reçu une chimiothérapie, à distance de l'étude lymphographique. On distingue, dans ce groupe, différents aspects radiologiques:

- les lacunes ganglionnaires, de quelques millimètres de diamètre, peuvent être multiples ou uniques, en forme de croissant. En général en situation marginale, certaines sont bien limitées, d'autres ont un aspect plus flou. Ces images sont observées au niveau des ganglions inguinaux, iliaques et aortiques.
- la tonalité inhomogène est plus marquée sur les nodules porteurs de lacune.
- l'hypertrophie ganglionnaire ne correspond pas toujours à des ganglions où siègent des lacunes, bien que ceux-ci présentent souvent une tonalité inhomogène.
- les vaisseaux lymphatiques: dans tous les cas observés, l'envahissement ganglionnaire est associé à une dilatation des vaisseaux lymphatiques distaux. Une stase du produit de contraste persiste quarante huit heures après l'injection dans plusieurs cas. On note également des déformations, des

blocages au niveau des vaisseaux pelviens, en relation avec des anomalies d'opacification des ganglions iliaques. Baddeley (2) cite le cas d'un malade présentant cliniquement un nodule cutané depuis cinq ans, un oedème des membres inférieurs depuis un an et une volumineuse tuméfaction au niveau d'une cuisse : il existait un blocage vasculaire en dessous d'une masse ganglionnaire anormale qui, à la biopsie, s'est révélée être de nature kaposienne.

- Certains patients présentent une forme dite " localisée " de la maladie, caractérisée par la présence de nodules cutanés et d'oedème des membres inférieurs évoluant depuis moins d'un an. Les aspects radiologiques observés sont les suivants :

- une obstruction partielle ou complète des vaisseaux lymphatiques est l'image la plus fréquemment décrite.
- une circulation de retour du produit de contraste sous-dermique et périveineuse est observée dans certains cas.

- Au niveau des nodules cutanés, les vaisseaux lymphatiques sont comprimés; les nodules réalisent, dans certains cas, une occlusion complète de ces vaisseaux. L'injection de lipiodol dans les nodules cutanés montre une communication étroite entre les nodules et les gros vaisseaux lymphatiques.

Des études histologiques sont réalisées chez des malades ayant eu une lymphographie : Baddeley (2) présente une série de 7 cas dont 6 ont des lésions cutanées caractéristiques histologiquement et dont 1 n'a pas de nodule cutané mais présente de volumineux ganglions para-aortiques biopsiés après laparotomie et correspondant à une tumeur kaposienne :

- 4 patients présentent des lacunes ganglionnaires qui correspondent à des lésions kaposiennes,
- 1 patient présente des lacunes ganglionnaires ou l'on ne retrouve que des lésions d'adénites non spécifiques.
- 2 patients ont des ganglions de tonalité inhomogène, sans lacune; histologiquement, on note une hyperplasie folliculaire sans relation avec une inflammation chronique.

Ainsi, sur les 7 cas biopsiés, on relève 4 cas avec des lésions typiques, 2 cas d'hyperplasie folliculaire et 1 cas où n'existe qu'une adénite aspécifique. Sur 2 malades, des ganglions sont prélevés, radiographiés et étudiés histologiquement : les lacunes correspondent, chez ces malades, à des lésions tumorales kaposiennes

tandis que les aires de tonalité inhomogène sont en rapport avec une hyperplasie folliculaire.

- Les corrélations anatomo-radiologiques

L'hypertrophie des ganglions inguinaux en rapport avec une adénite chronique, chez des sujets africains vivant pieds nus, est fréquente et se voit sur des lymphographies, par ailleurs, normales : ceci rend difficile l'interprétation radiologique. Cependant, les ganglions inguinaux sont les plus faciles à biopsier et des vérifications histologiques ont pu être faites; ces biopsies sont limitées et ne peuvent donc exclure des localisations kaposiennes au niveau d'autres ganglions. En cas de maladie "diffuse", des anomalies radiologiques ganglionnaires sont pratiquement toujours présentes et se caractérisent le plus souvent par des lacunes dans au moins un groupe ganglionnaire. En cas de maladie "localisée", les aspects lymphographiques évoquent la présence de lésions à un plus haut niveau, mais seule une laparotomie aurait permis de confirmer cette hypothèse. Dans la statistique de Baddeley (2), 90% des cas à forme "diffuse" ont un envahissement ganglionnaire tumoral si l'on considère que les lacunes témoignent de la présence tumorale; tous les cas à forme "localisée" ont un blocage vasculaire lymphatique. A propos de 10 rapports d'autopsie en Ouganda, Lothe et Murray (62) décrivent 6 cas de lésions histologiques spécifiques kaposiennes au niveau lymphatique; les ganglions sont prélevés et biopsiés sur des critères macroscopiques (hypertrophie). Cependant, l'envahissement tumoral ganglionnaire n'implique pas toujours une hypertrophie : d'où le risque de sous-estimation. En revanche, dans la série de Baddeley (2), les malades sélectionnés ont tous un oedème des membres inférieurs, ce qui risque de surestimer la fréquence de l'envahissement kaposien ganglionnaire.

Les lacunes décrites présentent un aspect semblable à celui observé dans les néoplasies métastatiques (Fuchs, 43); elles correspondent, avec une fréquence statistiquement significative, aux lésions histologiques spécifiques de la maladie de Kaposi, associées ou non à une autre hémoréticulopathie.

Les aspects de tonalité inhomogène, accompagnés d'une hypertrophie ganglionnaire, ne montrent pas nécessairement des lésions tumorales histologiquement : ces images correspondent plutôt à des zones d'hyperplasie folliculaire dans la plupart des cas étudiés. Bien

que lymphographiquement semblable aux aspects décrits dans les autres hémoréticulopathies, cette tonalité inhomogène ne correspond pas ici à une structure tumorale : on l'observe, par ailleurs, dans la sarcoïdose et les maladies du collagène (Viamonte, 106, 107).

Il existe une assez étroite corrélation entre la stase du produit de contraste observée radiologiquement et les sites d'obstruction lymphatique d'une part, et l'existence d'oedème d'autre part. Baddeley (2) rapporte une série de 10 cas à forme " diffuse " où la lymphographie montre une dilatation en amont des lésions ganglionnaires. Dans un cas, rapporté plus haut, qui présente une volumineuse tuméfaction d'une cuisse, l'oedème de la jambe disparaît après deux semaines de chimiothérapie, ce qui suggère la réapparition du drainage lymphatique après régression du processus tumoral.

Diverses études, dont celle de Palmer (2), confirment la présence de petits canaux lymphatiques drainant les nodules cutanés et montrent des intercommunications entre nodules, pouvant être à l'origine des aspects lymphangiomateux observés.

En conflation, l'étude histologique des ganglions lymphatiques chez le kaposien montre la possibilité d'atteinte spécifique à côté de lésions inflammatoires aspécifiques et d'association à d'autres hémoréticulopathies. La mise en évidence, à ce niveau, de structures spécifiques kaposiennes n'autorise cependant pas à parler de métastase : ces lésions sont, en effet, considérées comme une localisation particulière d'une affection du système réticulo-endothélial (Duperrat et Pacot, 29).

En l'absence d'adénopathie cliniquement décelable, la lymphographie est un élément à la fois de diagnostic et de pronostic.

Les localisations ganglionnaires, dans le sarcome de Kaposi, se rencontrent, selon certains auteurs, dans 10 % des cas; certaines formes " diffuses " ne présentent même jamais d'atteinte ganglionnaire au cours de leur évolution (Degos, Touraine et Civatte, 22). Cependant, les études lymphographiques récentes, systématiques et associées aux examens histologiques, semblent indiquer que leur fréquence est plus élevée.

L'oedème des membres inférieurs, très fréquemment observé dans le sarcome de Kaposi, qui peut même, dans certaines formes majeures, prendre l'aspect d'un éléphantiasis (race noire), est

étroitement lié à une obstruction des voies lymphatiques.

Dans notre observation, l'état général du malade ne permet pas de pratiquer une lymphographie. Seule, la preuve histologique de lésions spécifiques kaposiennes peut être faite au niveau de deux ganglions axillaires. En outre, l'aspect histologique de ces ganglions, examinés suivant une technique permettant de mettre en évidence la présence de cellules à noyau réfringent, est identique à celui observé sur les coupes de ganglions lymphatiques de sujets " témoins ", c'est-à-dire indemnes de toute affection néoplasique et en dehors de toute corticothérapie (Docteur Pompidou). Sur les coupes histologiques de biopsies ganglionnaires de sujets " témoins ", Pompidou (72) observe, en effet, que 20 à 40% des lymphocytes présentent un noyau réfringent.

La réfringence nucléaire n'est pas un phénomène propre au tissu lymphatique, on la retrouve au niveau de certaines cellules du rein et du foie, par exemple. Les tissus à cellules jeunes en sont totalement dépourvus : thymus, centres germinatifs des ganglions lymphatiques, rate, entre autres. A l'opposé, des tissus à cellules matures sont riches en cellules à noyau réfringent. Au niveau du tissu lymphatique, les lymphocytes à noyau réfringent sont particulièrement nombreux dans les zones considérées comme " thymodépendantes " (Turk, de Sousa et Sutherland, 105, 90, 94), ce qui a pu faire penser qu'il s'agissait d'une propriété des lymphocytes T, mais il semble actuellement que l'on soit en présence d'un phénomène plus général : il pourrait s'agir du pool dit " recirculant " des lymphocytes corticorésistants à longue durée de vie.

En cas de processus malin évolutif, les résultats obtenus sont très différents : par exemple, en cas d'adénocarcinome mammaire, les ganglions lymphatiques très réfringents sont beaucoup moins nombreux dans les cas sans métastase histologiquement décelable que dans les cas déjà envahis. Cette diminution des lymphocytes à noyau réfringent, dans les cas non envahis, pourrait être le fait d'un renouvellement rapide, par division, des petits lymphocytes, témoin d'une activité intense aboutissant à la destruction des cellules néoplasiques; ce phénomène pourrait être également dû à une modification, sous le stimulus immunitaire des cellules cancéreuses, de la perméabilité des ganglions lymphatiques. L'absence d'envahissement malin serait alors considérée comme un phénomène actif (Pompidou et Contesso, 74).

2. *L'atteinte hépatique kaposienne*

Le foie et la rate peuvent présenter des lésions considérées par Dillard et Weidman (23) comme secondaires au processus kaposien : chez un de leurs malades, le foie est atteint d'une cirrhose atrophique avancée avec une infiltration très importante d'hémosidérine entraînant des phénomènes de phagocytose; il n'y a pas de lésion kaposienne typique; les cellules de Küppfer sont augmentées de volume et réunies en amas.

Le foie peut cependant présenter des lésions kaposiennes typiques qui sont le plus souvent confirmées à l'autopsie. Généralement, l'organe atteint est augmenté de volume : l'hépatomégalie est de constatation fréquente à l'examen clinique, comme c'est le cas dans notre observation.

Perkins (70) décrit le cas d'une femme de 27 ans qui présente un amaigrissement sévère, un ictère et une masse abdominale. A l'autopsie, le foie pèse 2.400 g. et à la coupe, la presque totalité du parenchyme est remplacée par des foyers tumoraux. Les vaisseaux hépatiques et la veine porte sont modérément dilatés. Chaque foyer tumoral est composé d'espaces vasculaires et les hépatocytes sont comprimés par un abondant tissu conjonctif lâche. En d'autres endroits, le tissu péricytaire a proliféré de façon importante autour des vaisseaux tandis que, plus en périphérie, se fait une dégradation progressive vers un tissu conjonctif différencié. Des lésions similaires sont trouvées au niveau de la rate.

Dans un autre cas, où l'examen clinique décèle une hépatomégalie, le foie pèse à l'autopsie 2.800 g. Il existe des espaces irréguliers, amples et nombreux, remplis de sang et entourés de cellules endothéliales d'aspects fusiforme et à noyau hyperchromatique. Il y a aussi d'autres éléments cellulaires, semblables aux péricytes, dont le noyau est ovale et le cytoplasme pâle.

Pour un malade de Chrétien (16), on pratique une laparoscopie suivie de biopsie qui ne montre pas de lésion tant sur le plan macroscopique que sur le plan histologique. A l'autopsie, le parenchyme est envahi de nodules kaposiens. C'est aussi le cas d'un malade de Gellin (44) qui a une hépatomégalie et le foie truffé de nodules kaposiens.

Un malade africain de Sonnet (89) présente un foie de 18 cm de hauteur dont la palpation révèle un bord inférieur régulier et une surface apparemment lisse, d'une consistance un peu plus ferme qu'à

l'état normal; il n'y a pas d'ascite. La ponction-biopsie du foie établit l'atteinte kaposienne.

Un cas de Rothman (81), chez un israélite de 44 ans, présente des tests fonctionnels hépatiques normaux avec, à l'autopsie, une atteinte d'au moins 70% du foie.

Une splénomégalie accompagne généralement l'atteinte hépatique : les lésions sont soit spécifiques soit hyperplasiques. D'autres localisations viscérales, notamment ganglionnaires, peuvent accompagner l'atteinte hépatique : ces localisations touchent surtout les organes riches en tissu réticulo-endothélial.

En conclusion, l'atteinte hépatique, dans le sarcome de Kaposi, présente donc plusieurs caractères :

- sa découverte est généralement faite à l'autopsie, étant très souvent asymptomatique cliniquement,
- aucune corrélation ne semble pouvoir être faite entre le degré de perturbation des tests fonctionnels hépatiques et l'importance des lésions anatomiques,
- l'atteinte hépatique kaposienne se présente comme une localisation du système réticulo-endothélial (78).

C. Maladie de Kaposi et perturbations hématologiques

1. Les altérations médullaires

Les perturbations hématologiques de notre observation se résument à une pancytopenie de degré variable au cours de l'évolution :

- l'anémie est normochrome (la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine est toujours supérieure à 31%), hyposidérémique (le taux de fer sérique est à 39 γ pour 100 ml) et arégénérative (la numération des réticulocytes est toujours inférieure à 100.000 par mm³). La capacité totale de saturation de la sidérophiline est de 180 γ de fer pour 100 ml.
- la leucopénie est constante, particulièrement nette en ce qui concerne la série granuleuse.
- la thrombopénie est plus inconstante au cours de l'évolution; la durée de vie des plaquettes marquées au chrome 51 est normale.

La moelle est riche sur les différents myélogrammes, mais les biopsies médullaires pratiquées montrent une moelle d'une richesse modérée en érythroblastes, une infiltration lympho-plasmocytaire, une hyperéosinophilie; on note en outre, un trouble de maturation de la série granuleuse avec un blocage au stade promyélocyte, une densification du réseau de réticuline et la présence de très nombreux

lymphocytes à noyau réfringent. Les mégacariocytes sont, en nombre, normaux aux différents examens.

L'anémie, chez ce malade, présente donc les caractères d'une anémie inflammatoire, plutôt que d'origine centrale. Par ailleurs, l'inconstance de la thrompénie et la constatation, sur les biopsies médullaires, d'une quantité normale de mégacariocytes n'évoquent pas une origine centrale de cette thrombopénie.

Il s'agit donc d'une insuffisance médullaire intéressant surtout la lignée granuleuse, au cours d'une maladie de Kaposi : il paraît donc intéressant d'évaluer sa signification pronostique et de savoir dans quelle mesure on peut la rattacher à la maladie de Kaposi.

a. Caractéristiques biologiques de l'insuffisance médullaire (108).

Les insuffisances médullaires sont caractérisées, sur le plan hématologique par :

- une anémie arégénérative,
- une leuco-neutropénie qui peut être considérable : de 0 à 10% selon les formes et le moment évolutif; les éosinophiles et les basophiles peuvent être absents. Les lymphocytes représentent 70 à 80% de la formule; les monocytes sont en nombre normal.
- une thrombopénie qui peut être inférieure à 50.000 par mm³.

Sur le plan médullaire, divers aspects peuvent être observés :

- habituellement la moelle est pauvre; il s'y associe parfois une réaction plasmocytaire modérée.
- dans certains cas, le myélogramme montre une moelle apparemment riche; la série granuleuse est hyperplasique; les formes promyélocyaires prédominent alors que les formes plus évoluées sont absentes : c'est là une image d'arrêt de maturation dont le pronostic apparaît un peu plus favorable que dans le type de moelle précédent.

La biopsie médullaire affirme la pauvreté de la moelle : le plus souvent, quelques îlots érythroblastiques persistent, entourés de zones d'oedème et de nécrose. Beaucoup plus rarement, la moelle est riche avec des îlots de cellules myéloïdes jeunes contrastant avec l'absence de polynucléaires adultes. La biopsie médullaire permet en outre d'apprécier l'état de la charpente médullaire qui est un élément important du pronostic. L'évolution et le pronostic des insuffisances médullaires se jugent sur des critères quantitatifs et qualitatifs :

- critères quantitatifs :

- le degré de pauvreté de la moelle s'apprécie surtout sur les données de la biopsie médullaire : c'est un élément déterminant du pronostic. Lorsqu'il existe un trouble de maturation, le pronostic paraît d'autant meilleur que ce blocage a lieu à un stade plus différencié de la cellule.

- critères qualitatifs :

- l'éosinophilie médullaire est un élément favorable et annonce la reprise des fonctions médullaires.
- La réaction plasmocytaire, qui peut être intense et déborder dans le sang, a une signification discutée.
- les réactions histiocytaires semblent avoir la même signification que l'éosinophilie; mais dans les formes traînantes, ce type de réaction est moins favorable et précède parfois la transformation de l'aplasie en leucose.
- les infiltrations lymphoïdes se voient dans les formes au long cours.

A ce groupe d'altérations qualitatives, peuvent s'ajouter des modifications de la charpente médullaire :

- l'altération du réseau de réticuline est un facteur défavorable car c'est à partir de ce réseau que la moelle se reconstitue en cas de guérison.
- la transformation fibreuse succède, dans les cas sévères et prolongés, aux lésions médullaires.
- l'oedème médullaire, banal, est facilement réversible.
- les lésions hémorragiques, souvent associées à des lésions de la charpente médullaire, contribuent à rendre les lésions irréversibles.
- enfin, la transformation leucoblastique est signalée dans quelques cas, réalisant une véritable leucoce terminale (Marchal, Duhamel et Desprez, 108).

b. Insuffisance médullaire iatrogène et professionnelle

Certains agents physiques ou chimiques, utilisés à titre thérapeutique ou professionnel, peuvent être à l'origine de dépression médullaire; il s'agit :

- des radiations ionisantes,
- des moutardes azotées : chlorambucil, cyclophosphamide, Myléran* etc.
- des antimétopiques végétaux : colchicine, pervenche, podophilline,

- du benzène,
- des antimétaboliques : antifoliques, 6-mercaptopurine.

plus rarement :

- d'antimicrobiens arsénicaux organiques : Chloramphénicol*,
- d'anticonvulsivants : mésantoïne,
- des sels d'or,
- du trinitrotoluène.

Exceptionnellement :

- de certains antithyroïdiens,
- de certains antihistaminiques,
- de certains neuroleptiques,
- d'insecticides comme le DDT.

L'enquête étiologique révèle qu'aucune de ces substances ne peut être mise en cause chez ce malade.

c. Maladie de Kaposi et insuffisance médullaire

L'apparition de la fréquence des localisations kaposiennes médullaires semble assez difficile : Bernard, Jacquillat (4) en rapportent un cas où coexiste une maladie de Hodgkin. Par ailleurs, l'ouvrage de Duhamel (27) ne décrit aucune lésion kaposienne à ce niveau. Quoi qu'il en soit, il semble que la mise en évidence de lésions kaposiennes médullaires doive être considérée comme exceptionnelle. Les réactions médullaires que nous rapportons, au cours de la phase évolutive d'un cas de maladie de Kaposi, apparaissent comme des phénomènes successifs, aspécifiques, vis-à-vis du processus kaposien. En effet, sur les divers prélèvements médullaires nous avons pu observer successivement :

- à l'entrée dans le service, sur une première biopsie médullaire, une érythroblastopénie modérée associée à une hyperéosinophilie et une infiltration lympho-plasmocytaire comprenant quelques éléments à noyau réfringent : il ne semble pas que ces lésions aient une signification déterminante sur le plan pronostique.
- sur divers myélogrammes, un trouble de maturation de la lignée granuleuse avec blocage au stade promyélocyte : cette anomalie, réversible, confère à cette insuffisance médullaire un pronostic plus favorable que dans les formes à moelle pauvre.
- sur la deuxième biopsie médullaire effectuée un mois environ après l'entrée dans le service, outre les perturbations précédentes, des altérations de la charpente médullaire réalisant une densifi-

cation du réseau de réticuline et de très nombreux lymphocytes à noyau réfringent, en beaucoup plus grand nombre que sur le premier prélèvement. Sur le plan pronostic, nous avons vu l'altération de la trame réticulinique est un élément particulièrement défavorable et déterminant du fait de la régénération, à son niveau, du tissu médullaire.

- enfin, à l'autopsie, une myélofibrose importante associée à une intense érythroblastopénie, une diminution des mégacariocytes, une diminution nette des éléments matures de la lignée myéloïde, contrastant avec une infiltration importante des éléments jeunes; la plasmocytose est plus marquée que sur les précédents examens. Ces aspects évoquent le passage progressif de cette insuffisance médullaire vers un stade irréversible et, dans le contexte d'une maladie de Kaposi, pourraient être considérés comme des phénomènes précurseurs d'une transformation leucoblastique, évolution terminale fréquemment observée au cours de cette maladie.

La signification de la présence de lymphocytes à noyau réfringent au niveau médullaire est différente de celle que l'on a pu envisager au niveau des ganglions lymphatiques. En effet, dans une étude portant sur une série de patients indemnes d'affection néoplasique décelable, Pompidou (72) constate l'absence de lymphocyte à noyau réfringent sur les différents prélèvements de moelle examinés. Ceci semble logique dans la mesure où la réfringence caractérise des cellules matures. On peut donc dire que, sur la première biopsie médullaire, la moelle de ce malade présente, vis-à-vis de la réfringence, un aspect identique à celui observé au niveau de la moelle de sujets " témoins " ou présentant une dysglobulinémie débutante. En ce qui concerne la deuxième biopsie médullaire, la présence d'un grand nombre de lymphocytes à noyau réfringent est remarquable; en effet, à la lumière des travaux récents, on a pu observer qu'environ 86 % des sujets atteints d'affection maligne évolutive présentent des lymphocytes à noyau réfringent dans la moelle, et ceci indépendamment de tout envahissement métastatique des fragments examinés (73). Dans notre observation, il est par ailleurs intéressant de souligner que l'apparition, en quantité importante, de ce type de lymphocyte coïncide avec le passage de la maladie à un stade particulièrement évolutif. Notre cas de maladie de Kaposi semble donc s'inscrire dans ce cadre des affections à potentiel malin. Quant à la signification

fonctionnelle de ces cellules, les résultats actuels des travaux en cours ne nous permettent pas de conclure.

2. *Maladie de Kaposi et dysglobulinémie*

Dans notre observation, l'électrophorèse des protéines sériques montre une hypergammaglobulinémie qui correspond à l'immunoélectrophorèse, à une augmentation nette des immunoglobulines G, non monoclonales. Il s'agit donc de la découverte d'une dysglobulinémie non monoclonale au cours d'un sarcome de Kaposi, qui fait discuter le rôle étiologique de cette affection dans sa genèse.

L'hyperglobulinémie réactionnelle polyclonale est fréquente au cours des dermatoses et en particulier, des hématomes (34, 35). Celle-ci réalise un mode de réaction habituel du système immuno-logique, qui met en jeu des globulines qualitativement normales. Dans tous ces cas, l'hyperglobulinémie traduit l'état inflammatoire et n'est responsable d'aucun symptôme dermatologique, même si elle est le reflet d'un trouble immunitaire ou d'une réaction hyperergique à un antigène bactérien ou viral.

Au cours du sarcome de Kaposi, bien que les perturbations les plus fréquemment observées à l'électrophorèse soient de type hyperglobulinémie polyclonale, des cas de dysglobulinémie monoclonale sont décrits. Ces dysglobulinémies qualitatives correspondent à la présence dans le sérum d'une globuline migrant de façon anormale à l'électrophorèse et à l'immunoélectrophorèse, mais s'apparentant à l'une des catégories d'immunoglobulines IgA, IgG, IgM voire IgD ou IgE. Cette globuline est atypique parce qu'elle ne comporte qu'un seul type de chaîne légère, K ou λ , au lieu de deux, car elle est sécrétée, non par une population cellulaire polyclonale, mais par une population cellulaire formée d'une seule lignée ou clone pathologique. Ce type de dysglobulinémie monoclonale est lié à des anomalies souvent importantes des cellules sécrétrices. On les voit donc au cours des proliférations plasmocytaires (myélome, maladie des chaînes lourdes, maladie de Waldenström), mais aussi au cours de syndromes lympho-réticulaires.

Certaines associations, particulièrement intéressantes à cet égard, sont réalisées par la survenue, au cours d'un myélome multiple (65) ou d'une maladie de Waldenström (1, 17), d'un sarcome de Kaposi. La fréquence de ces associations est extrêmement faible (4 cas publiés d'association myélome-Kaposi et 2 cas d'association maladie

de Waldenström-Kaposi). Mazzaférri et Penn (65) rapportent un cas où apparaissent des lésions kaposiennes au cours d'une maladie de Kahler; les principales caractéristiques évolutives de cette observation sont indiquées dans le tableau 1. Les lésions cutanées kaposiennes apparaissent trois mois après le début de l'évolution du myélome. La présence de chaînes légères dans le sérum coïncide avec une importante infiltration médullaire de plasmocytoblastes (60 à 70 %). En revanche, l'immunoglobuline monoclonale A (chaîne légère K) est constamment retrouvée au cours de l'évolution. Il est donc possible que la présence de cette immunoglobuline, qui présente le même type de Chaîne légère que la protéine de Bence Jones, puisse avoir son origine dans un constituant cellulaire commun au sarcome de Kaposi et au myélome multiple. Cette hypothèse pourrait expliquer la survenue de perturbations des protéines sériques avant l'apparition de lésions kaposiennes, et leur persistance dans la période où la chimiothérapie fait régresser l'infiltration médullaire des plasmocytoblastes et disparaître la présence de chaînes légères dans le sérum.

Bien qu'aucune anomalie des protéines sériques caractéristique du sarcome de Kaposi n'ait été décrite, il est cependant remarquable de constater, dans certains cas, la similitude des perturbations observées dans cette affection et dans le myélome multiple. Nous avons retrouvé plusieurs cas de maladie de Kaposi, où l'on observe une dysglobulinémie monoclonale, et un cas présentant une protéinurie de Bence Jones (83, 36, 89, 76) (tableau 2). Toutes ces observations ont en commun des localisations ganglionnaires de la maladie de Kaposi et une plasmocytose médullaire plus ou moins importante.

Il apparaît donc que la maladie de Kaposi peut, spécialement dans ses formes ganglionnaires dont on connaît le pronostic particulièrement défavorable, s'accompagner de modifications des protéines sériques à l'électrophorèse et à l'immunoélectrophorèse : il s'agit le plus souvent, comme dans notre observation, d'une dysglobulinémie polyclonale; beaucoup plus rarement, d'une dysglobulinémie monoclonale. Dans tous ces cas, il semble exister une étroite corrélation entre la dysglobulinémie et des degrés variables d'infiltration plasmocytaire de la moelle. Il est à noter qu'aucun des composants de la dysglobulinémie de notre malade ne présente les caractères d'une cryoglobuline.

Date	7/1966	10/1966	1/1967	3/1967	8/1967
Clinique	Anémie Urée sang. ↑ hépatomégalie	Apparition de lésions kaposiennes aux pieds	Extension des lésions kaposiennes : . tronc . face . extrémités	Augmentation de la taille des lésions kaposiennes	Progression des lésions kaposiennes Urée sanguine ↑↑
Taux de Prot. sériques	6,2 g/100 ml	5,7	6,0	5,9	6,0
Electrophorèse des protéines sériques	↓ γ globulines ↑ α globulines 2 pics β ₂ et γ monoclonal	idem	idem	pic β mono clonal γ globulines	↓ du pic β ₂ monoclonale
immuno- electrophorèse des protéines sériques	pic γ : chaînes légères K (B.J.) pic β ₂ : IgA (K) monoclonale ↓ IgG	idem	idem	IgA mono- clonale (K)	Réapparition des chaînes légères K libres IgA (K) monoclonale
urines : protéinurie	2,5 g/24 h	2,7	7,0	1,0	3,0
Immuno- électrophorèse	Chaînes légères K (B.J.)	idem	idem	idem	idem
Myélogramme	70 % de plasmocytoblastes ↓ des érythroblastes ↓ lignée myéloïde et mégacariocytes	idem	idem	10 % de plasmocytoblastes	60 % de plasmocytoblastes
Thérapeutique	Melphalan Prednisone	idem	Radiothérapie superficielle de la peau Cyclophosphamide	Cyclophosphamide	Melphalan Prednisone
Incidence	Leucopénie thrombopénie	idem	—	↓ plasmocytoblastes médullaires	

TABLEAU 1 - Evolution clinique et biologique d'un malade présentant un sarcome de Kaposi et un myélome multiple.
(Arch. Intern. Med. 1968, 122, Mazzaferri et Penn).

Auteurs	Perturbations protéiques	Myélogramme	Clinique	Extension
Rywlin (83) cas 1	Protéines sériques 7,2 g/100 ml pic monoclonal pas de protéine de Bence-Jones	Infiltration modérée de . plasmocytes . cellules réticulaires . lymphocytes	. adénopathies . hépatomégalie . splénomégalie . pas de lésion cut. . anémie . mort en 3 mois	. ganglions avec infiltration plasmocytaire
	cas 2	Protéines sériques 6,7 mg/100 ml donc 3,2 mg de γ globulines (pic hétérogène) Pas de protéine Bence-Jones	. fièvre, frissons . hépatomégalie . splénomégalie . adénopathies . pas de lésion cut. . anémie . évolution rapide	. ganglions . estomac . intestin
	cas 3	Protéines sériques 7,2 g/100 ml pic monoclonal γ Immuno : IgG pas de protéine Bence-Jones	. adénopathies . hépatomégalie . splénomégalie . anémie . pas de lésion cut. . mort en 1 mois	. ganglions
Ecklund et Valaitis (36)	Hyperglobulinémie protéinurie de Bence-Jones	Infiltration plasmocytaire modérée	. adénopathies . hépatomégalie . splénomégalie . anémie	. ganglions
Sonnet (89)	Protéines sériques 12 g/100 ml pic γ hétérogène pas de protéine de Bence-Jones	21% de plasmocytes	. adénopathies . lésions cutan. disséminées	. foie . rein . os . ganglion . infiltration plasmocytaire de la moelle
Quenum et Camain (76)	Hyperprotéinémie Hyperglobulinémie	20 % de plasmocytes	. adénopathies diffuses . splénomégalie . lésions cut. . disséminées . mort en 1 an	. ganglions

TABLEAU 2 - Perturbations des protéines sériques et urinaires et caractéristiques médullaires à propos de 6 cas de maladie de Kaposi.

D. Maladie de Kaposi et infection à cytomégalovirus

1. Caractères du cytomégalovirus

Isolé en 1956 par Rowe et Smith (82), le virus cytomégalique fait partie du groupe des virus herpétiques qui comprend, en outre, le virus de l'herpès humain, le virus de la varicelle et du zona, et le virus d'Epstein-Barr, lequel paraît être l'agent étiologique de la mononucléose infectieuse et de certaines tumeurs, en particulier la tumeur de Burkitt. Ce virus présente plusieurs caractères (21) ;

- il est peu sensible à l'interféron, ce qui explique peut-être sa longue persistance dans l'organisme.
- il est peu contagieux : sa multiplication est faible chez les sujets sains et il est fragile dans le milieu extérieur.
- enfin, il est ubiquitaire : l'isolement du virus peut se faire à partir du sang, de la salive, des urines, des sécrétions bronchiques et de divers prélèvements biologiques. La recherche d'anticorps est possible par la réaction de déviation du complément et par la réaction d'hémagglutination indirecte.

Dans un certain nombre de cas, comme dans celui rapporté dans notre observation, le diagnostic est fait rétrospectivement par la mise en évidence, au niveau des prélèvements post-mortem, de " cellules géantes à inclusions " : il s'agit de cellules arrondies, de grande taille dont le noyau contient une inclusion éosinophile entourée d'un halo clair typique. Les localisations les plus fréquentes sont le poumon, le rein, le foie et les surrénales.

2. Epidémiologie de l'infection à cytomégalovirus

Sur le plan épidémiologique, outre la transmission transplacentaire responsable des formes néonatales de la maladie, deux modalités de transmission sont possibles :

- La primo-infection s'observe chez le sujet sain après contamination directe à partir d'un porteur de virus, que ce dernier présente ou non une forme apparente de la maladie ; l'excrétion du cytomégalovirus, prolongée, se fait principalement par l'urine et par la salive. Chez l'adulte, l'infection asymptomatique est fréquente comme en témoignent les enquêtes sérologiques systématiques : plus l'âge de la tranche de population considérée est élevé, plus le pourcentage de porteurs d'anticorps est élevé : ainsi, il est pour Jeddi (54) :

- de 16 % entre 6 mois et 5 ans

- de 23 % entre 6 et 14 ans
- de 48 % entre 15 et 39 ans
- de 60 % au dessus de 40 ans

Pour Rowe (82), il est de 81 % pour les adultes au dessus de 35 ans. La réactivation serait une nouvelle multiplication du virus déjà présent dans l'organisme, responsable d'une primo-infection ancienne : ainsi, peuvent être bien définis un certain nombre de tableaux cliniques ou de circonstances étiologiques dans lesquels le virus intervient sans conteste, dans la pathogénie des signes cliniques observés. Cette réactivation rend compte d'infections généralisées intercurrentes survenant essentiellement lorsque l'organisme présente un déficit des défenses immunitaires, au cours de diverses atteintes malignes ou à l'occasion d'un traitement immunosuppresseur, chez le transplanté notamment. Ailleurs, le cytomégalovirus peut être responsable de syndromes mononucléosiques spontanés, d'anémie hémolytique, associés ou non à une hépatite aiguë ou chronique.

- Une circonstance particulière est réalisée par la transfusion sanguine, responsable de syndromes mononucléosiques post-transfusionnels.

3. Aspects cliniques de l'infection à cytomégalovirus

Les formes apparentes de la maladie des inclusions cytomégaliqes (3, 12), chez l'adulte se révèlent le plus souvent par une fièvre élevée, oscillante ou pseudo-typhoïde et primitivement isolée : il n'y a ni angine ni adénopathie. Au bout de quelques jours, le tableau se complète par une splénomégalie assez souvent, une hépatomégalie et/ou un ictère, moins souvent. Le diagnostic est évoqué lorsque les anomalies de la formule blanche apparaissent sur l'hémogramme : la leucocytose est normale, quelquefois augmentée ou diminuée, mais la formule " s'inverse " : on note une baisse absolue ou relative des polynucléaires et, au contraire, une augmentation des leucocytes mononucléés normaux avec apparition de grandes cellules mononucléées à cytoplasme basophile. La réaction de Paul, Bunnell et Davidson est négative ainsi que le MNI test. Les examens complémentaires montrent une perturbation des tests inflammatoires, en particulier le test au thymol qui s'accompagne d'une hypergammaglobulinémie à l'électrophorèse, presque constamment. On peut noter également une augmentation plus ou moins nette des phosphatases alcalines et des transaminases. Il peut exister, dans certains cas et

transitoirement, certaines anomalies immunologiques (test de Coombs, agglutinines froides, réactions au latex et de Waaler-Rose, anticorps antinucléaires, cryoglobuline). Il existe certaines localisations particulières, responsables de manifestations cliniques diverses. Il peut s'agir d'hépatites, de manifestations pulmonaires ou pleurales, plus rarement d'atteintes cardiaques ou encéphaliques. Sterner (92), dans une enquête sérologique et clinique, retrouve 17 malades présentant des syndromes mononucléosiques et des hépatites, 3 malades avec atteinte pulmonaire ou pleurale, 2 malades avec atteinte myocardique électrique et 1 avec méningo-encéphalite.

Bien que l'on retrouve, dans notre observation, les principaux éléments de ce tableau clinique, il convient cependant d'être prudent dans l'interprétation des signes cliniques observés. Chez l'adulte, les formes symptomatiques sont rares lorsqu'ils n'existe aucune tare sous-jacente. Lorsqu'il existe un terrain particulier, comme une affection néoplasique, la symptomatologie de la virose n'est pas facile à individualiser, les signes cliniques et hématologiques de l'affection primitive restant toujours au premier plan (21). Cangir (13) individualise les manifestations pulmonaires cliniques et radiologiques dans trois cas où existe une leucémie aiguë; en revanche, Bodey (6) ne note aucune différence en comparant 13 cas de leucémie aiguë compliquée d'une maladie des inclusions cytomégaliennes à 13 autres cas de leucémie aiguë, indemne de cette complication. C'est ce qui explique que, dans la grande majorité des cas, le diagnostic n'ait été porté qu'après la mort, sur des données histologiques. Ainsi, Wong (111), sur 41 cas publiés ajoutés à 14 observations personnelles, dénombre seulement 5 cas de découverte de la virose sur des biopsies faites du vivant du malade.

4. L'infection pulmonaire à cytomégalo-virus au cours des hémoré-ticulopathies

Rosen et Hajdu (80), dans une statistique de 1971, identifient le virus des inclusions cytomégaliennes dans 19 cas sur les 5788 autopsies pratiquées chez des patients atteints d'affections malignes : sur ces 19 cas, il convient de noter la particulière fréquence de la maladie de Hodgkin : 6 cas de maladie de Hodgkin, 2 lymphosarcomes, 2 réticuloses histiocytaires, 2 leucémies lymphoïdes chroniques, 2 leucémies myéloïdes chroniques, 1 leucémie aiguë, 1 neuroblastome, 1 adénocarcinome de l'estomac, 1 cancer du sein et

1 carcinome épidermoïde du périnée.

De nombreux auteurs, tels Duvall (33), Wong (111), Rosen et Hadju (80), soulignent par ailleurs l'importance de la localisation pulmonaire et des glandes surrénales des inclusions cytomégaliqes (tableau 3). En ce qui concerne l'infection pulmonaire, diverses hypothèses sont émises par Rosen et Hadju (80) pour expliquer sa fréquence : le tractus respiratoire est une porte d'entrée dans quelques cas ; la localisation pulmonaire peut représenter des conditions particulièrement favorables pour le développement du virus. Enfin, la localisation du virus à l'état latent dans les glandes salivaires peut expliquer, lors de la réactivation du virus, sa propagation directe vers les voies respiratoires.

Les lésions pulmonaires rencontrées sont variables : Sullivan (13) décrit des infiltrations, le plus souvent bilatérales et localisées, s'accompagnant ou non d'épanchement uni- ou bilatéral; ailleurs, les lésions sont plus diffuses et déterminent, dans les deux champs pulmonaires, une tonalité floue et granuleuse. Des lésions semblables sont observées chez notre malade, qui présente successivement, au cours de l'évolution, un foyer pleuro-parenchymateux ayant partiellement régressé, puis un foyer parenchymateux réalisant un infiltrat à limites floues, au niveau du sommet droit. A l'autopsie, l'étude histologique met en évidence la présence de cellules géantes présentant des inclusions éosinophiles intra-nucléaires, caractéristiques d'une infection à cytomégalo-virus. Il faut cependant souligner qu'une telle preuve histologique n'est pas toujours possible chez des patients présentant les signes cliniques et sérologiques de la maladie, comme le précise Craighead (20). En revanche, il semble exister une étroite corrélation entre les titres viraux dans le parenchyme pulmonaire et l'existence d'infiltrats à son niveau (tableau 4). Mais là encore, on peut observer des titres viraux élevés chez des patients qui ne présentent pas de preuve histologique. Les lésions pulmonaires ne seraient donc pas seulement le reflet de la sévérité de l'infection, en prenant comme critère les titres de virus dans le tissu pulmonaire.

Les lésions pulmonaires dues au virus sont caractérisées par la présence d'un liquide riche en protéines et de cellules mononucléées dans les espaces interstitiels et alvéolaires. Le mécanisme, par lequel ces lésions se développent, reste encore obscur. Au niveau de ces lésions, des inclusions virales sont mises en évidence dans les cellules

de revêtement alvéolaire et les macrophages. Une altération fonctionnelle de ces cellules pourrait jouer un rôle dans l'accumulation du liquide exsudatif dans les alvéoles et la formation de membranes hyalines. Said et Klein (84) expliquent ce phénomène par une altération du surfactant sécrété par les pneumocytes de type II. La fuite du liquide exsudatif dans les alvéoles et les espaces interstitiels serait donc due à une altération, d'origine virale, de ces pneumocytes, à des lésions vasculaires et aux deux simultanément. Les lésions vasculaires pourraient alors être considérées comme une conséquence de l'interaction des particules virales avec des cellules immunitaires sensibilisées ou des anticorps circulants. Cependant, aucune preuve expérimentale ne peut, à l'heure actuelle, être apportée pour confirmer cette hypothèse.

Il est par ailleurs démontré que le virus des inclusions cytomégaliqes peut être isolé à partir des cellules sanguines mononucléées (Stulberg, 93, Harnden, 53). Les travaux de Pinkett et Bowden (71,7) montrent que les macrophages alvéolaires ont pour origine ces mêmes cellules mononucléées. La présence de cellules à inclusions dans les alvéoles pourrait alors être considérée, de ce point de vue, comme une localisation particulière d'une infection de système plus que d'une infection strictement limitée aux voies respiratoires. Les observations histologiques pulmonaires de certains patients mettent en évidence la présence de particules anthracosiques dans des macrophages, par ailleurs infectés. D'autre part, il est établi expérimentalement par Tegtmeyer et Craighead (100) que les macrophages infectés par le cytomégalovirus perdent leur pouvoir de phagocytose. Ces données font donc apparaître que les macrophages alvéolaires sont infectés après leur entrée dans les poumons.

5. Les infections surajoutées

Dans les cas étudiés par Rosen et Hadju (80), chez certains patients présentant une infection à cytomégalovirus sur un terrain néoplasique, se développent des infections secondaires : sur les 19 cas observés, 6 présentent des lésions herpétiques cutanées, dont 1 présente, en outre, une localisation oesophagienne. Aucune pneumonie à pneumocystis carinii n'est mise en évidence pendant la vie des malades mais chez 5 d'entre eux, on peut en faire la preuve histologique, à l'autopsie. Cette particulière association est également soulignée par Hamperl et Synners (52, 96) mais la fréquence n'est pas

uniforme suivant les séries d'observation : Wong et Warnet (111) ne retrouvent aucun cas chez leur 14 patients atteints de cytomégalovirose alors que Seifert et Oehme (86) décrivent cette association dans plus de 10 % des cas. Des lésions à *candida albicans* sont également rapportées par plusieurs auteurs : 4 cas à localisation pulmonaire, dans la série de 19 cas de Rosen et Hadju (80).

Dans notre cas, la preuve d'une surinfection nous est apportée par l'image radiologique d'un abcès pulmonaire au sein du foyer du sommet droit. L'examen bactériologique met en évidence, dans les crachats, une souche de *protéus mirabilis* et de *candida albicans*.

6. Les mécanismes de défense de l'hôte dans la maladie de Kaposi : leur rôle dans le déterminisme de l'infection à cytomégalovirus

L'association fréquente de ce type d'infection et d'affection néoplasique suggère une altération dans les mécanismes de défense de l'hôte sur ses terrains; l'infection à cytomégalovirus y tient une place privilégiée, comme en témoigne sa rareté chez l'adulte sain. Rosen et Hadju (80) constatent que cette infection survient, en général, de façon assez tardive dans l'évolution de l'affection néoplasique sous-jacente : de ce fait, ils déterminent les taux d'albumine et de gammaglobuline, en phase préterminale et terminale de la maladie (tableau 3); on constate que, sur les 7 patients qui ont une électrophorèse en phase terminale, 5 ont une hypogammaglobulinémie et 1 une hypergammaglobulinémie. En ce qui concerne les taux d'albumine, 8 patients ont une hypoalbuminémie en phase terminale, dont 6 ont une maladie de Hodgkin. La plupart des malades, dans cette série, ont une leucopénie, une hypogammaglobulinémie et une hypoalbuminémie en phase terminale. On constate, de plus, que presque tous ces malades, ayant une hypoalbuminémie en phase terminale, présentent au moins deux localisations de l'infection à cytomégalovirus.

Certaines manifestations cliniques et évolutives, en dehors de toute infection surajoutée, au cours de certaines affections malignes, semblent étroitement liées à l'altération des mécanismes de défense de l'organisme : comme le souligne Burkitt (9, 10, 11), le lymphome de Burkitt et la maladie de Kaposi occupent, à cet égard, une place particulière. Ces tumeurs, ont une tendance à des rémissions spontanées occasionnelles et les durées de survie, sous chimiothérapie, sont relativement longues : Kyalwazi (11) présente des cas

LOCALISATIONS			(mg/100 ml)			
			Albumine phase		Gamma globuline phase	
			Pré-term.	Term.	Pré-term.	Term.
+++		estomac+	4,9	2,9	—	—
+		estomac++	3,5	2,0	—	0,68
++			4,2	2,8	1,26	—
+++		duodénum+	—	—	—	—
		pancréas+	3,4	2,6	0,55	0,38
+++	+++		—	2,8	—	0,42
++			—	2,9	—	2,3
++			—	—	—	—
++	+		—	—	—	—
+			—	3,1	—	—
++	+		4,0	2,0	0,87	0,28
+		duodénum+	—	3,4	—	0,57
++	+++	duodénum+	—	—	—	—
++	++	ganglions	—	4,8	—	—
		lymphat. +				
		rate+++				
++	+++	estomac+	3,7	2,8	—	—
		thyroïde+				
		foie++				
		hypophyse+				
+			3,5	5,0	0,89	0,51
	+++		4,3	3,5	—	—
++			—	3,2	—	—
+			4,0	3,5	—	—
		rein+++	—	—	—	—

TABLEAU 3 : Infection à CMV : comparaison des taux d'albumine et de gammaglobuline en phase préterminale (deux derniers mois de vie) et terminale. Taux normaux : albumine : 3,5 à 5,2 mg/100 ml; gammaglobuline : 0,63 à 1,77 mg/ 100 ml..

(Amer. J. Clin. Path., 1971, 55, Rosen et Hadju)

Cellules à inclusions	Titre quantitatif de CMV dans le parenchyme pulmonaire			
	0-15	1,6-3,5	3,6-5,5	≥ 5,6
	Faible		Elevé	
-0	2 cas	5	3	0
+	0	3	2	1
++	0	1	1	0
+++	0	0	0	2

TABLEAU 4 : Corrélation entre les titres de CMV et la présence de foyer pulmonaire où existent des cellules à inclusions.
(Am. J. Path., 1971, 3, Craighead).

Nombre de patients		Caractéristiques évolutives	Réaction d'HSR
1		Petite tumeur maxillaire localisée	positive
11	7	Après succès thérapeutique et rémission prolongée	positive
	4	Reprise évolutive	négative

TABLEAU 5 : Réaction d'hypersensibilité retardée (HSR) vis-à-vis d'extraits tumoraux tumoraux à propos de 12 cas de lymphome de Burkitt.
(J. Nat. Cancer Inst., 1970, 44, Fass).

Type lésionnel	Nombre de cas	Test de transformation lymphoblastique au D N B			
		Réponse positive		Réponse négative	
		nombre de cas	%	nombre de cas	%
Bénin	30	30	100	0	0
malin	16	2	12	14	88

TABLEAU 6 : Test de transformation lymphoblastique au dinitrobenzène (DNB) dans le sarcome de Kaposi.
(Brit. Med. J., 1970, 1, Master).

de maladie de Kaposi qui sont traités par chimiothérapie depuis 1968, pendant trois ans et demi : plus de 60% de ces malades survivent actuellement. Williams (9) décrit 3 cas de maladie de Kaposi, en survie depuis 7 à 8 ans, après avoir reçu de petites doses de moutardes azotées et de cyclophosphamide. Cook (18) et Williams (9) citent des cas de rémissions spontanées. Ceci est un trait caractéristique de la maladie de Kaposi, lorsqu'il s'agit uniquement de petites lésions cutanées isolées et localisées (48). Toutefois, la régression de certaines lésions peut être suivie de l'apparition d'une autre localisation. A l'inverse, l'espérance de rémissions prolongées est étroitement liée à la capacité évolutive de la tumeur et, d'après l'expérience de Kyalwazi (11,63), les localisations viscérales de la maladie de Kaposi sont toutes d'évolution fatale. Cette constatation peut être interprétée comme étant la conséquence ou la cause d'une altération de défenses immunitaires de l'organisme vis-à-vis de la tumeur. Fass (38, 39) pratique des injections intra-dermiques d'extraits tumoraux homologues sur 12 malades présentant un lymphome de Burkitt, tumeur très proche sur le plan évolutif, du sarcome de Kaposi. Les résultats obtenus, comme le montre le tableau 5, évoquent une étroite relation entre les réactions d'hypersensibilité retardée et le comportement évolutif de la maladie. Il convient, en outre, de souligner le pronostic particulièrement défavorable des formes à localisations ganglionnaires.

Ces deux aspects évolutifs amènent Kyalwazi (63) à distinguer, dans la maladie de Kaposi, une forme bénigne où l'évolution peut être stationnaire pendant de nombreuses années, voire régressive, et une forme maligne, d'évolution brève et fulminante. Ainsi, l'évolutivité de la maladie de Kaposi semble représenter un équilibre entre le pouvoir évolutif de la tumeur et les mécanismes de défense de l'hôte. Ces mécanismes immunitaires, en particulier l'immunité cellulaire, sont étudiés par Master (63, 64), en 1970, sur une série de 46 malades en Ouganda; les réponses obtenues sont résumées dans le tableau 6 : sur les 30 cas de formes bénignes, le test de transformation lymphoblastique au dinitrobenzène est positif dans 100% des cas, alors que sur les 16 cas de formes malignes, ce test est négatif dans 88% des cas. Il n'existe pas, dans ces cas, d'altération de l'immunité humorale. Taylor (41, 88, 97) reprend cette étude en mettant en évidence une corrélation entre les types morphologiques du sarcome cutané de Kaposi et l'aptitude des lymphocytes à se

transformer dans des cultures contenant de la phytohémagglutinine et des cellules tumorales homologues, inhibées par la mitomycine. Cette transformation des lymphocytes est évaluée par détection isotopique, après incorporation de 125 iodo-2' désoxyuridine. Les chiffres indiqués dans les tableaux 7 et 8 correspondent au nombre de cellules détectées en 30 secondes, respectivement dans des cultures de lymphocytes avec phytohémagglutinine et avec cellules " témoins ". Le tableau 7 correspond à une population de malades atteints de maladie de Kaposi, et le tableau 8 à une population de sujets " témoins ". On constate que la moyenne des rapports ainsi obtenus est de 64,5 pour la population " témoin " et de 42,5 pour les malades. Sur les 23 malades considérés, 9 présentent un rapport inférieur à 20, alors que ce n'est le cas que pour un seul malade de la population " témoin ". Pour 5 malades, le rapport est inférieur à 5 : parmi ceux-ci, les malades B et E présentent des tumeurs végétantes, d'évolution rapide, peu sensible à la chimiothérapie et le malade C présente une évolution fatale. Ces résultats établissent donc qu'il existe une diminution de la réponse immunitaire, de type retardé, chez les malades atteints de maladie de Kaposi, avec une différence statistiquement significative par rapport à la population " témoin ".

Le test de transformation lymphoblastique est également étudié avec des extraits tumoraux ou des cellules tumorales homologues comme antigène :

- Les auteurs citent le cas d'un malade qui, initialement ne présente aucune transformation lymphoblastique et chez qui, après 8 mois de chimiothérapie, on obtient une réponse positive.
- Chez le malade D, qui présente une tumeur végétante à un stade avancé, le test, stimulé par ses propres cellules tumorales est nul; ce même test, réalisé sur les lymphocytes du malade A, qui présente également une forme végétante de la maladie, est positif.

Ces résultats suggèrent que l'absence de transformation lymphoblastique, dans les formes végétantes en particulier, n'est pas due à la non-existence d'antigène tumoral mais à une altération de la réponse immunitaire.

- par ailleurs, des réponses positives sont obtenues chez certains malades avec des extraits tumoraux homologues, alors qu'aucune transformation lymphoblastique n'est obtenue avec ces mêmes extraits, chez les sujets sains.

Morphologie de la tumeur		Sexe	Durée des symptômes en mois	Nombre de membres atteints	Infiltrats ganglionnaires	Evolution lymphocytaires	T T L			
							PHA/contrôle		Rapport	
nodulaire										
		57	M	24	1	—	—	F	5050/ 66	76,5
		32	M	16	1	—	—	F	5534/136	40,7
		60	M	18	3	—	+	F	7484/138	54,6
		70	M	30	1	—	—	F	1032/126	8,2
		41	M	48	1	—	+	F		
		35	M	132	4	—	+	F	4160/ 82	50,7
		28	M	132	4	—	+	F	4866/154	5,5
végétante										
A		55	M	24	1	—	+	F	4866/154	31,5
B		42	M	1	1	+	—	DEF	216/150	1,4
		37	M	240	4	—	—	S	7028/164	43,0
C		50	M	9	4	—	—	D	2818/584	4,8
D		50	M	12	2	+	—	F	7488/238	31,5
		42	M	6	4	—	—	F	1264/120	10,5
		30	M	18	1	—	—	S	5568/ 36	154,6
		52	M	60	2	—	—	S	8722/168	51,9
E		40	M	2	2	+	—	D	614/164	3,7
		43	M	6	1	—	—	F		
		36	M	48	1	—	+	F		
infiltrante										
		50	M	36	2	—	—	S	5114/444	11,6
		39	M	36	1	—	+	S	2104/ 78	27,0
		60	M	20	1	—	+	S	8918/210	42,5
		35	M	132	1	—	+	F	984/228	4,3
		50	M	240	2	—	—	F	560/172	3,3
adénopathies										
		15	F	9	0	+	—	F	6334/304	20,8
		26	F	2	4	+	—	D	5438/ 32	170,0

Rapport
Moyen :
42,5

TABLEAU 7 : Test de transformation lymphoblastique (TTL) à la phytohéماغلutine (PHA) au cours de la maladie de Kaposi comparé à la transformation lymphoblastique de cultures de lymphocytes cultivés avec des cellules " témoins ".

(F : favorable; D : décès; S : stationnaire; DEF : défavorable)(Int. J. Cancer, 1971, 8, Taylor)

Age	Sexe	TTL	
		PHA/contrôle	Rapport
25	M	3902/104	37,5
30	M	1750/ 84	20,8
25	M	2904/108	26,9
17	M	6364/148	43,3
27	M	5306/ 68	78,0
47	M	3459/ 40	86,2
35	M	1856/ 76	24,2
54	M	8224/ 56	146,8
21	M	8864/312	28,4
31	M	9262/ 64	145,0
33	M	8804/130	67,7
27	M	2514/ 62	40,5
55	M	2988/150	19,9
34	M	11630/158	73,7
54	M	4260/ 28	152,0

Rapport
Moyen :
65,4

TABLEAU 8 : Test de transformation lymphoblastique (TTL) chez des sujets normaux comparé à la transformation lymphoblastique de cultures de lymphocytes cultivés avec des cellules "témoins" (Int. J. Cancer, 1971, 8, Taylor).

Type tumoral	Nombre de patients	TTL positif
Nodulaire	5	3
Végétant	9	1
Infiltrant	5	3
Adénopathie	2	0

TABLEAU 9 : Positivité du test de transformation lymphoblastique (TTL) en fonction du type histologique de la tumeur. (Int. J. Cancer, 1971, 8, Taylor).

Ces constatations pourraient donc, à l'inverse, suggérer la présence, dans toutes les tumeurs kaposiennes, d'antigène spécifique mais aucune confirmation expérimentale ne permet de l'affirmer avec certitude.

La corrélation, entre les types morphologiques du sarcome de Kaposi et les réponses obtenues, est résumée dans le tableau 9 : il apparaît que, dans les formes végétantes, l'altération de la réponse immunitaire est plus marquée; les formes nodulaires et infiltrantes ont en commun une évolution lente et progressive, et une importante infiltration lymphocytaire, au sein des lésions kaposiennes. Aux vues des réponses obtenues dans ces types morphologiques, la présence de ces lymphocytes peut être considérée comme une manifestation de la réponse d'hypersensibilité retardée à certains éléments tumoraux. Toutes ces données confirment la dépendance de la réponse immunitaire de l'hôte, des différentes modalités évolutives du sarcome de Kaposi. Il convient de rapprocher de cette constatation, l'évolution particulièrement rapide et fatale de la forme infantile de la maladie (32).

Notre cas semble confirmer cette hypothèse : en effet, devant la stabilité clinique apparente des lésions cutanées, pendant les 3 ans qui précèdent l'hospitalisation, il est loisible de penser qu'existe un équilibre entre les mécanismes de défense de l'organisme et le pouvoir évolutif de la tumeur. Lors de l'hospitalisation, cet équilibre se rompt en faveur du potentiel évolutif de la tumeur, comme en témoignent l'altération nette de la réponse immunitaire (le test de transformation lymphoblastique à la phytohéماغglutinine est nul) et l'extension cutanée et viscérale de la tumeur. La découverte, à l'autopsie de cellules géantes à inclusions, pathognomoniques d'une infection à cytomégalovirus, au niveau pulmonaire, objective l'existence d'une infection intercurrente, secondaire à l'altération des défenses immunitaires de l'hôte, qu'il s'agisse d'une forme latente réactivée à cette occasion ou d'une primo-infection. L'état de déficience du terrain immunitaire sur lequel survient ce type d'infection est un élément déterminant du pronostic.

TROISIEME PARTIE

HISTOGENESE ET ETIO-PATHOGENIE DE LA MALADIE DE KAPOSI

A. Caractères des cultures de tissu kaposien

Un siècle après sa première description, l'histogénèse du sarcome de Kaposi reste discutée. Il est généralement admis que la cellule fusiforme est une partie intégrante des lésions observées à tous les stades évolutifs, mais l'origine de cette cellule reste, à l'heure actuelle, inconnue. Les cultures de tissu, associées aux études microscopiques et immunologiques, offrent de nouvelles possibilités d'identification des cellules vivantes et d'isolement de particules virales. Ces cultures à long terme sont pratiquées à partir de prélèvements effectués à partir de lésions cutanées (nodules, macules et plaques) et viscérales. Dans la série de Giraldo (45), les malades sélectionnés sont originaire d'Ouganda, du Congo et des régions d'Afrique Equatoriale à incidence élevée de tumeur de Kaposi; certains vivent en France mais la plupart sont d'origine africaine. Dans l'étude de Levan (61), il s'agit d'un malade italien et d'un anglo-saxon.

Les observations histologiques, dans ces diverses études sont semblables : divers types cellulaires sont individualisés et l'on distingue, chronologiquement :

- des cellules fusiformes à cytoplasme clair, légèrement granuleux, présentant un noyau ovale contenant un ou deux nucléoles denses; ces cellules sont bipolaires, de 90 à 100 microns de long, présentent une activité rythmique pulsatile et ont tendance à migrer isolément.
- peu après, apparaissent des fibroblastes typiques, étroitement liés le plus souvent; certains éléments se séparent de la culture et prennent un aspect plus fusiforme mais ne présentent pas les autres caractères distinctifs du précédent type cellulaire.
- le troisième type cellulaire à apparaître est un élément épithé-

lioïde de 20 à 30 microns de diamètre, formant une mosaïque uniforme. La plupart de ces cellules sont mononucléées initialement, prenant un caractère multinucléé au cours de l'évolution. On note une activité mitotique intense.

- le dernier type cellulaire à apparaître est une cellule polygonale angulaire, large de 80 à 100 microns, à cytoplasme clair, dont le noyau, petit, présente un à trois nucléoles. Aucune mitose n'est observée. Un caractère distinctif de ces cellules est l'absence d'inhibition de contact, objectivée par leur superposition et leur empilement. Ces éléments forment de petits amas cellulaires, entourés d'une large couronne de cellules épithélioïdes.

D'après les diverses études, l'accord semble s'être fait sur les caractères histologiques du processus kaposien qui comprend donc deux types cellulaires principaux :

- des cellules d'aspect fibroblastoïde, à forme pyramidale (type F).
- des cellules à forme pseudo-épithéliale (type E), parfois réfringentes, et fusiformes.

Ces cellules présentent plusieurs caractères distinctifs :

- elles montrent une activité phagocytaire.
- l'absence d'inhibition de contact ainsi que le développement cellulaire irrégulier, caractérisent leur croissance.
- On met en évidence, à des degrés divers, la présence, à leur niveau, de phosphatases acides.
- les cellules de type F présentent une activité pulsatile et ont tendance à migrer indépendamment.
- elles sont pléiomorphes.

Ces divers aspects semblent assez caractéristiques du sarcome de Kaposi.

B. Mise en évidence de particules virales au sein de cultures de tissu kaposien

En ce qui concerne les caractères étiologiques de ces cultures de tissu, les nombreuses dénominations utilisées reflètent l'incertitude des données actuelles. Cependant, les travaux de Giraldo (45, 46, 47) permettent d'établir certaines corrélations entre les aspects histologiques observés et l'isolement de particules virales à partir des cultures de tissu.

Chez l'homme, en dehors de l'observation de particules virales dans les foyers de liposarcome en culture, les tentatives d'isolement de virus à partir de sarcomes ont été jusqu'à présent négatives. Parmi les virus recherchés dans les tumeurs humaines, un virus à ADN du groupe herpétique, le virus d'Epstein-Barr est trouvé associé au lymphome de Burkitt et au cancer du rhino-pharynx. De même, le virus herpès de type 2 est trouvé associé au cancer du col de l'utérus. On connaît, par ailleurs, certains virus du groupe herpétique ayant un rôle oncogène pour les animaux. Néanmoins, à l'heure actuelle, la démonstration formelle du rôle étiologique de ces virus dans les tumeurs humaines, n'a pu être faite.

Le sarcome de Kaposi représente un modèle d'étude intéressant dans la recherche de virus, associé à des tumeurs humaines, pour diverses raisons :

- sa distribution géographique particulière, dans les populations noires d'Afrique Equatoriale, qui rappelle la situation observée pour le lymphome de Burkitt en Afrique.
- l'évolution clinique particulière de la tumeur, très rapide chez l'enfant, plus souvent plus lente chez l'adulte où des régressions spontanées sont décrites.
- Certains aspects histopathologiques, avec infiltration lymphocytaire et mononucléaire, sont également compatibles avec l'existence d'une réaction immunologique.
- l'association, non exceptionnelle, des réticulopathies malignes, notamment la maladie de Hodgkin (4, 66, 77), ainsi que la possibilité de lésions multifocales sont compatibles avec la notion d'intervention d'un virus.

A partir de 41 lignées de culture, 5 lignées virales, provenant de 5 malades différents, sont isolées par Giraldo (45, 46, 47) : la lignée virale K9V est isolée au deuxième mois d'une culture Kap 9 qui provient d'un congolais de 70 ans; la lignée K19V observée au troisième mois d'une culture Kap 19 et les lignées K13V et K16V, isolées au quatrième mois des cultures Kap 13 et Kap 16, proviennent de malades ougandais âgés de 28 ans, 35 ans et 44 ans; la lignée K22V est isolée au huitième mois de la culture Kap 22, culture faite à partir d'un prélèvement chez un malade congolais de 53 ans.

Dans 4 cultures avec aspect fibroblastoïde prédominant, les cultures Kap 9, Kap 13, Kap 16 et Kap 19 sont mises en évidence, par la microscopie électronique, des particules virales de type herpès

dans les foyers de cellules altérées; ces foyers sont observés au bout de deux à trois mois de culture.

La cinquième lignée tissulaire, Kap 22, montre depuis le début de la culture, un aspect épithélioïde prédominant avec une forte expression des phosphatases acides et de l'activité phagocytaire. Sans changement cytologique au cours de l'évolution, de rares particules virales de type herpès sont trouvées après le huitième mois, en microscopie électronique.

Les résultats obtenus, par la technique d'immunodiffusion sur gélose avec les divers extraits considérés, sont résumés dans le tableau 10. L'extrait Kap 9 réagit fortement avec plusieurs sérums humains anti-cytomégalo-virus (CMV) mais ne réagit pas avec des sérums anti-herpès simplex type 1 et 2, anti-varicelle Zoster et anti-Epstein-Barr (EBV). Ces résultats, associés aux données morphologiques en microscopie électronique, à l'infectivité *in vitro*, à la spécificité d'espèce et à l'aspect des modifications cellulaires induites, semblent donc suggérer que la lignée K9V pourrait être un cytomégalo-virus.

Au cours d'une étude sérologique faite chez des patients présentant divers sarcomes ou leucémies d'une part, et chez des sujets normaux d'autre part, on constate que 86 % des malades atteints de maladie de Kaposi ont une réaction positive anti-K9V. Ce pourcentage, comme le montre le tableau 11, est particulièrement élevé par rapport aux autres affections néoplasiques, compte-tenu du nombre de patients testés dans chaque catégorie.

Les extraits cellulaires Kap 13, Kap 16 et Kap 22, outre leur antigénicité de type cytomégalo-virus, contiennent un constituant supplémentaire qu'ils partagent avec le virus d'Epstein-Barr. Ces résultats peuvent être interprétés en considérant la coexistence possible d'infection à cytomégalo-virus et à virus d'Epstein-Barr, ou en admettant l'existence d'un virus à déterminants antigéniques communs avec le virus d'Epstein-Barr et le cytomégalo-virus. Aucune de ces hypothèses n'a pu être confirmée et des études sont en cours pour préciser l'identification des virus de type herpès isolés.

La mise en évidence de virus similaires, dans les cellules en culture provenant de sarcome de Kaposi, évoque la possibilité d'une association virale particulière dans ce type de tumeurs, dont les caractéristiques géographiques et évolutives sont très remarquables. Démontrer la signification de ces agents viraux constitue l'essentiel des études qui sont actuellement poursuivies.

Source antigénique Sérum	Lymphome de Burkitt	Kap 9	Kap 13	Kap 16	Kap 19	Kap 22
anti-EBV	+	-	+	+	+	+
anti-CMV	-	+	+	+	+	+

TABLEAU 10 : Réponse antigénique aux sérums anti-EBV et anti-CMV de cultures cellulaires de tumeur de Kaposi et de lymphome de Burkitt. (Technique d'immunodiffusion sur gélose). (J. Nat. Cancer Inst., 1972, 49, Giraldo).

	Nombre de patients testés	Résultats positifs %	
Sarcome de Kaposi	50	43	86
Lymphome de Burkitt	10	3	30
Leucémie myéloïde aiguë	10	3	30
Leucémie lymphoïde aiguë	11	5	45
Lymphome lymphoblastique peu différencié	7	6	86
Maladie de Hodgkin	10	5	50
Sarcome d'Ewing	7	1	14
Sujets normaux	53	19	36

TABLEAU 11 : Réponse sérologique vis-à-vis de l'antigène K9V chez des patients atteints de maladie de Kaposi et d'autres affections malignes, comparée aux résultats obtenus chez des sujets normaux.

(J. Nat. Cancer Inst. 1972, 49, Giraldo)

CONCLUSION

Nous rapportons, au cours de cette étude, l'observation d'un malade présentant des lésions cutanées kaposiennes depuis trois ans, et chez qui l'apparition d'un syndrome polyarthralgique fébrile motive son hospitalisation dans un service de rhumatologie.

Ce tableau articulaire ne peut, par les examens sérologiques, être rattaché à une pathologie rhumatismale associée; bien que cette symptomatologie s'apparente cliniquement aux aspects observés au cours de certaines viroses et que certaines particules virales aient été isolées à partir de cultures de tissu kaposien, aucun argument formel ne permet de retenir cette étiologie. Enfin, en l'absence de description dans la littérature de manifestation spécifique articulaire kaposienne, nous ne pouvons conclure sur la nature de ces manifestations inaugurales.

Les examens pratiqués permettent de faire le bilan des localisations kaposiennes extracutanées et de mettre ainsi en évidence une atteinte ganglionnaire et hépatique :

- le diagnostic d'adénopathie kaposienne est particulièrement difficile du fait de l'existence d'aspects histologiques aspécifiques et de l'association de la maladie de Kaposi à d'autres hémoréticulopathies, maladie de Hodgkin en particulier : il faut souligner la rareté des lésions kaposiennes typiques à ce niveau. L'exploration lymphographique, outre son intérêt pronostique, est également un moyen de diagnostic lorsque les adénopathies ne sont pas cliniquement décelables et inaccessibles à la biopsie. Devant un contexte clinique évocateur, les corrélations anatomo-radiologiques permettent de considérer les images lacunaires comme témoins de lésions kaposiennes. Enfin, sur le plan évolutif, cette localisation est de mauvais pronostic.

- la localisation hépatique est le plus souvent une découverte d'autopsie comme c'est le cas dans notre observation : cette constatation souligne l'importance, chez un kaposien présentant des lésions cutanées, de rechercher systématiquement des lésions viscérales.

Les localisations extracutanées découvertes chez ce patient illustrent la conception actuelle de la maladie de Kaposi, maladie du système réticulo-endothélial.

Devant l'existence d'une pancytopenie et, en particulier, d'une granulopénie qui n'a fait que s'aggraver au cours de l'évolution, on est amené à pratiquer divers prélèvements médullaires qui mettent en évidence, entre autres, un trouble de maturation de la lignée granuleuse : l'ensemble de ces perturbations, en l'absence de cause toxique ou d'hétopathie maligne, pourrait être considéré comme un phénomène réactionnel à un processus malin en évolution. Nous observons également, chez ce malade, une dysglobulinémie polyclonale : cette constatation n'est pas caractéristique de la maladie de Kaposi : on l'observe au cours de nombreuses autres affections, inflammatoires en particulier. L'existence, au cours de cette maladie, d'une dysglobulinémie monoclonale est plus exceptionnelle.

La vérification anatomique permet de faire la preuve d'une infection pulmonaire à cytomégalovirus par la mise en évidence, à ce niveau, de cellules géantes à inclusions, pathognomoniques de cette infection : ce type de virose est le témoin de l'état de déficience du terrain immunitaire au cours de diverses hémoréticulopathies et un élément déterminant du pronostic qui, dans notre cas, accélère l'évolution fatale. En outre, l'existence d'une telle infection pulmonaire, considérée par certains auteurs comme une localisation particulière d'une infection systématique, et l'isolement, au sein de cultures de tissu kaposien, de particules virales ayant des caractères antigéniques communs avec le cytomégalovirus pourraient faire tenter un rapprochement : cependant, la signification exacte de ces agents viraux, qui fait l'objet des recherches actuellement poursuivies, reste hypothétique.

Vu, le Président de Thèse

Pr. DELBARRE

Vu le Doyen de la Faculté

Cochin Port-Royal

Pr. DELBARRE

Vu et Permis d'Imprimer

Le Président de l'Université PARIS V

M. FREZAL

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDRE R., DUPERRAT B., DAVID V., MASCARD J.M. et FISCHER R. (Mme).- Association d'une maladie de Kaposi à une maladie de Waldenström.- Bull. Soc. Franç. Derm., 1966, 73, n° 5, p. 469.
2. BADDELEY F. et BHANA D.- Lymphographie dans le syndrome de Kaposi.- Clin. Radiol., 1971, 22, n° 3, p. 391.
3. BASTIN R.- Maladie infectieuses.- Paris, Flammarion éditeur, 1973.
4. BERNARD J., JACQUILLAT C. et coll.- Les néoplasies simultanées et successives.- Nouv. Presse Med., 1973, 2, p. 3089.
5. BLUEFARB S.- La maladie de Kaposi.- Springfield, U.S.A., 1957.
6. BODEY G.P., WERTLAKA P.T., DOUGLAS G. et LEVIN R.H.- Cytomegalic inclusion disease in patients with acute leukemia.- Ann. Intern. Med., 1965, 62, p. 899.
7. BOWDEN D.H., ADAMSON I.Y.R., GRANTHAM W.G. et WYATT J.P.- Origin of the lung macrophage.- Arch. Path., 1969, 88, p.540.
8. BROUET G., CHRETIEN J. et GAUDEAU S.- Les déterminations broncho-pulmonaires de l'angiosarcomatose de Kaposi.- J. Franç. Med. Chir. Thor., 1961, 15, n° 5, p. 697.
9. BURKITT D.P.- Mécanisme de défense de l'hôte dans le lymphome de Burkitt et le sarcome de Kaposi. Evidence clinique.- Brit. Med. J., 1970, 4, n° 5732, p. 424.

10. BURKITT D.P.-Cancer, 1967, 20, p. 756.
11. BURKITT D.P. et KYALWAZI A.- Brit. J. Cancer, 1967, 21, p. 24.
12. CALAMY G.- Les infections humaines à cytomégalo-virus.- Revue Praticien, 1973, 23, n° 18, p. 1669.
13. CANGIR A. et SULLIVAN M.P.- The occurrence of cytomegalovirus in childhood leukemia.- J. Amer. Med. Ass., 1966, 195, p. 616.
14. CASAZZA A.R., DUVAL C.P. et CARBONE P.P.- Infection in lymphoma.- J. Amer. Med. Ass., 1966, 197, p. 710.
15. CHOISIEZ R.M. et RAMSEY E.M.- Kaposi's angioreticuloendothelioma.- Amer. J. Path., 1939, 15, p. 155.
16. CHRETIEN J., BASSET F et GAUDEAU S.- La maladie de Kaposi.- France Med., 1961, 24, n° 9, p. 495.
17. COHEN F.B., KANNERSTEIN M. et KLOSK E.- Macroglobulinemia in association with Kaposi's sarcoma.- J. Newark Beth Israel Hospital, 1965, 16, n° 1, p. 30.- Analysé par Cancer, Chemotherapy abstracts, 1965, n° 4 et 4, p. 153.
18. COOK J.-i24, Kaposi's sarcoma.- Edinburgh, J. Royal College Surgery, 1966, 11, p. 185.
19. COX F.H. et HELWIG E.B.- La maladie de Kaposi.- Cancer, 1959, 12, n° 2, p. 289.
20. CRAIGHEAD J.E.- Pulmonary cytomegalovirus infection in the adult.- Amer. J. Path. 1971, 63, p. 487.
21. DAO C.- Aspects cliniques, hématologiques et virologiques des affections à cytomégalo-virus.- Sem. Hôp. Paris, 1973, 49, n° 4, p. 273.
22. DEGOS R., TOURAINE R., CIVATTE J., BELAICH S. et FRANCK D. (Mme).- Maladie de Kaposi (à propos de 28 cas).- Ann. Derm. Syph., 1964, 91, n° 2, p. 113.
23. DILLARD G.J., WEIDMAN F.D.- Multiple hemorrhagic sarcoma of Kaposi : histologic studies of 2 cases, one disclosing intestinal lesions at necropsy.- Arch. Derm. Syph., 1925, 11, p. 203.
24. DONNELLAN W.L., SHANTRA-UMPORN S. et KIDD J.M.- The cytomegalic inclusion cell. Arch. Path., 1966, 82, p. 336.

25. DORFELL J.- Histogenesis of multiple idiopathic hemorrhagic sarcoma of Kaposi.- Arch. Derm. Syph., 1932, p. 608.
26. DUHAMEL G.- Histopathologie du ganglion lymphatique.- Paris, Masson éditeur, 1969.
27. DUHAMEL G.- Histopathologie clinique de la moelle osseuse.- Paris, Masson éditeur, 1974.
28. DUPERRAT B. et BELLONNE A.- Maladie de Kaposi.- Sem. Hôp. Paris, 1962, 38, n° 33, p. 1927.
29. DUPERRAT B. et PACOT C.- Les adénopathies kaposiennes.- Ann. Derm. Syph., 1964, 91, n° 3, p. 241.
30. DUPERRAT B., BOURDON R., BISMUTH V. et WECHSLER P.- Lymphographie des adénopathies kaposiennes - Bull. Soc. Franc. Derm., 1962, 68, n° 5, p. 852.
31. DUPONT A.- Remarques à propos d'un cas de maladie de Kaposi.- Bull. Soc. Franc. Derm. Syph., 1970, 67, n° 6, p. 792.
32. DUTZ W. et STOUT A.P.- Kaposi's sarcoma in infants and children.- Cancer, 1960, 13, p. 684.
33. DUVALL C.P., CASAZZA A.R., GRIMLEY P.M. et coll.- Recovery of cytomegalovirus from adults with neoplastic disease.- Ann. Intern. Med., 1966, 64, p. 531.
34. Dysglobulinémies (Les).- Revue Praticien, 1968, 18, n° 11.
35. Dysglobulinémies (Les), en dermatologie.- Bull. Soc. Franc. Derm. Syph., 1970, 77, p. 559.
36. ECKLUNC R.E. et VALAITIS J.- Kaposi's sarcoma of lymph nodes.- Arch. Path., 1962, 74, p. 224.
37. EVANS D.J. et WILLIAMS E.D.- Cytomegalic Inclusion disease in the adult.- J. Clin. Path., 1968, 21, p. 301.
38. FASS L., HERBERMAN R.B. et ZIEGLER J.- Delayed cutaneous hypersensitivity reactions to autologous extracts of Burkitt lymphoma cells.- New Engl. J. Med., 1970, 282, p. 776.
39. FASS L., HERBERMAN R.B., ZIEGLER J. et MORROW R.H.- J. Nat. Cancer Inst., 1970, 44, p. 145.
40. FEUERMAN E.J. et POTRUCH-EISENKRAFT S.- Sarcome de Kaposi. Etude suivie de 38 sujets.- Dermatologica, 1973, 146, n° 2, p. 115.

41. FISCHER P., GOLAB E., HOLZNER H. et KUNZEMUHLEE A.- Comparative effects of tumor extracts on lymphocyte transformation in peripheral blood cultures of healthy persons and patients with breast cancer.- *Z. Krebsforsch.*, 1969, 72, p. 155.
42. FRANCK D. (Mme).- Maladie de Kaposi (à propos de 26 cas).- Thèse Paris, 1963, n° 887, 109.
43. FUCHS W.A.- Lymphography.- *Annual Rev. Med.*, 1964, 17, p. 287.
44. GELLIN G.A.- Kaposi's sarcoma : 3 cases of which 2 have unusual findings in association.- *Arch. Derm.*, 1965, 91, p. 81.
45. GIRALDO G. et coll.- Sarcomé de Kaposi. Etudes des cultures de tissu. Etudes virologiques et immunologiques.- *Ann. Derm. Syph.*, 1973, 100, n° 3, p. 283.
46. GIRALDO G., BETH E., COEUR P. et coll.- Kaposi's sarcoma : a new model in the search for viruses associated with human malignancies.- *J. Nat. Cancer Inst.*, 1972, 49, p. 1495.
47. GIRALDO G., BETH E. et HAGUENAU F.- Herpes-types virus particles in tissue culture of Kaposi's sarcoma from different geographic regions.- *J. Nat. Cancer Inst.*, 1972, 49, p. 1509.
48. GRACIANSKY P. (de) et GRUPPER C.- Maladie de Kaposi à forme très localisée.- *Bull. Soc. Franc. Derm.*, 1961, 68, n° 4 p. 582.
49. GRANJON R. et coll.- Maladie de Kaposi à localisations viscérales multiples.- *Arch. Mal. App. Dig.*, 1971, 60, n° 3, p. 156.
50. HADIDA M.E., SAYAG J. (Mme) et TRAMIER M.G.- Maladie de Kaposi.- *Bull. Soc. Derm. Syph.*, 1967, 74, p. 91.
51. HALL W.T., MORTON D.L. et MALMGREN R.A.- *J. Nat. Cancer Inst.*, 1970, 44, p. 507.
52. HAMPERL H.- Pneumocystis infection and cytomegaly of the lungs in the newborn and adult.- *Amer. J. Path.*, 1956, 32, p. 1.
53. HARNDEN D.G., ELSDALE T.R., YOUNG D.E. et ROUSSA A.- The isolation of cytomegalovirus from peripheral blood.- *Blood*, 1965, 30, p. 120.

54. JEDDI M., GAUDIN O.G. et SOHIER R.- Prevalence of cytomegalovirus in France.- London, J. Hyg., 1971, 69, p. 81.
55. KALDERON E.- Réticulose histiocytaire de la moelle avec infection à cytomégalovirus à localisation pulmonaire.- Cancer, 1971, 27, n° 3, p. 659.
56. KAPOSI M.- Idiopathisches multiplex pigment sarkom der haut.- Arch. Derm. Syph., 1872, 4, p. 265.
57. KLEIN G.- Herpes viruses and oncogenesis.- Proc. Nat. Acad. Science, 1972, 69, p. 1056.
58. KUSCHNER M. et THOMAS L.- Infections in disseminated neoplastic disease.- New York, Bull. Acad. Med., 1957, 33, p. 684.
59. LE COULANT P., TEXIER L., MALEVILLE J., GENIAUX M. et TAMISIER J.M.- Maladie de Kaposi.- Bull. Soc. Derm. Syph., 1966, 73, p. 75.
60. LEQUES B. et ROULAUD P.- Maladie de Kaposi au début.- Bull. Soc. Franc. Derm., 1966, 73, n° 1, p. 68.
61. LEVAN N.E., KORN C.S., BOOHER J. et ROUNDS R.E.- Arch. Derm., 1972, n° 1, p. 37.
62. LOTHE F. et MURRAY J.F.- Kaposi's sarcoma : autopsy findings in the african.- Acta Unio Internat. Cancer, 1962, 18, p. 429.
63. MASTER S.P., TAYLOR J.F. et KYALWAZI A.- Brit. Med. J., 1970, 1, p. 600.
64. MASTER S.P., TAYLOR J.F., KYALWAZI A. et ZIEGLER J.L.- Etudes immunologiques du sarcome de Kaposi en Ouganda.- Brit. Med. J., 1970, 1, p. 700.
65. MAZZAFERRI E.L. et PENN G.N.- Sarcome de Kaposi associé à un myélome multiple.- Arch. Int. Med., 1968, 122, n° 6, p. 521.
66. MOE M.- Hodgkin's disease and Kaposi's.- Arch. Path., 1966, 68, p. 189.
67. O'BRIEN P.H. et BRASFIELDS R.D.- Sarcome de Kaposi.- Cancer, 1966, 19, n° 11, p. 1497.

68. PAUTRIER L.M. et DISS A.- A propos de la pseudo-sarcomatose de Kaposi.- Bull. Soc. Franc. Derm., 1928, 35, p. 782.
69. PEAGE G.- Maladie des inclusions cytomégaliqes chez l'adulte compliquant une affection néoplasique chez l'adulte.- Amer. J. Med., 1958, 24, n° 1, p. 48.
70. PERKINS H.T., VERNIER J.V., YONEYAMA T. et ESTES E.H.- Unusual clinicopathological syndromes with Kaposi's visceral and related sarcoma.- Arch. Int. Med., 1960, 105, p. 733.
71. PINKETT M.O., COWDREY C.R. et NOWELL P.C.- Mixed hematopœitic and pulmonary origin of " alveolar macrophage " as demonstrated by chromosome markers.- Amer. J. Path., 1966, 48, p. 859.
72. POMPIDOU A.- Application du phénomène de réfringence nucléaire à l'étude des lymphocytes des " noeuds lymphatiques " et de la moelle osseuse hématopoïetique chez l'homme en dehors des processus malins évolutifs.- Path. Biol., 1974, 22, n° 2, p. 139.
73. POMPIDOU A.- Application du phénomène de réfringence nucléaire à l'étude des lymphocytes de la moelle osseuse hématopoïetique chez l'homme au cours des processus malins évolutifs.- (à paraître).
74. POMPIDOU A. et CONTESSO G.- Application du phénomène de réfringence à l'étude des " noeuds lymphatiques " drainant les tumeurs malignes du sein.- Path. Biol., 1974, 22, p. 143.
75. QUENUM A.- La maladie de Kaposi en Afrique noire.- Med. Afr., 1958, 5, n° 18, p. 411.
76. QUENUM A. et CAMAIN R.- Les aspects africains de la maladie de Kaposi, réticulopathie maligne systématisée.- Ann. Anat. Path., 1958, 3, p. 337.
77. RAJKA G.- Kaposi's sarcoma associated with Hodgkin's disease.- Acta. Derm. Vener., 1965, 45, p. 40.
78. REYNOLDS V., WINKELMANN R.K. et SOULE E.H.- Kaposi's sarcoma. A clinicopathologic study with particular reference to its relationship to the reticulo-endothelial system.- Medicine, 1965, 44, p. 419.

79. ROLLIER R., ROLLIER M. (Mme), CHERKAOUL A., DEVICO V. (Mme) et SEBTI A.- Sur un cas de maladie de Kaposi d'évolution fatale.- Bull. Soc. Franc. Derm. Syph., 1970, 77, n° 5, p. 748.
80. ROSEN P. et HAJDUS S.- Cytomegalovirus inclusion disease at autopsy of patients with cancer.- Amer. J. Clin. Path., 1971, 55, p. 749.
81. ROTHMAN S.- Some clinical aspects of Kaposi's sarcoma in the european and north american population.- Unio Inter. Contra. Cancrum, A.C.T.A., 1962, 18, p. 364.
82. ROWE W.P., HARTLEY J.W., WATERMAN S., TURNER H.C. et HUEBNER H.J.- Cytopathic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoïds.- Poc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, 92, p. 418.
83. RYWLIN A.M., RECHER L. et HOFFMAN E.P.- Lymphoma-like presentation of Kaposi's sarcoma.- Arch. Derm., 1966, 93, p. 554.
84. SAID S.I., KLEIN R.M., NORRELL L.W. et MADDOX Y.T.- Metabolism of alveolar cells : histochemical evidence and relation to pulmonary surfactan.- Science, 1966, 152, p. 657.
85. SAYAG J. (Mme), AMOROS R. et VALLETTE P.- Maladie de Kaposi.- Bull. Soc. Franc. Derm. Syph., 1973, 80, n° 1, p. 59.
86. SEIGERT G. et OEHME J.- Pathologie und Klinik der cytomegalie.- Leipzig, Thieme, 1957.
87. SIEGEL H., JANIS R., ALPER J.C., SCHUTTE H., ROBBINS L. et BLAFOX M.D.- Disseminated visceral Kaposi's sarcoma.- J. Amer. Med. Ass., 1969, 207, p. 1493.
88. SOLOWEY A.C. et RAPAPORT F.T.- Immunologic responses in cancer patients.- Surg. Gynec. Obst., 1965, 121, p. 756.
89. SONNET J., MICHAUX J.L. et DE CORT J.- Angiosarcomatose de Kaposi à localisations cutanées, ganglionnaires, viscérales et osseuses avec hyperprotidémie et anomalies des globulines du système gamma.- Acta Clin. Belg., 1961, 16, n° 3, p. 313.
90. SOUSA M.A.B. (de), PARROT D.M.V. et PANTELOURIS E.M.- The lymphoid tissue in mice congenital aplasia of the thymus.- Clin. Exp. Immun., 1969, 4, p. 637.

91. STATS D.- Visceral manifestations of Kaposi's sarcoma.- New York J. Hosp., 1946, 12, p. 971.
92. STERNER G., AGELL B.O., WAHREN B. et ESPMARK A.- Acquired cytomegalovirus infection in older children and adults.- Scan. J. Infec. Dis., 1970, 2, p. 95.
93. STULBERG C.S., SVELZER W., PAGE R.H., TAYLOR T.E. et BROUGH A.J.- Cytomegalovirus infection with reference to isolation from lymph nodes and blood.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966, 3, p. 976.
94. SUTHERLAND D.E.R., KNEALLY M.F., KELLUM M.J. et GOOD R.A.- A definition of thymic dependant areas in the peripheral lymphoid tissue of rabbit.- Int. Arch. Allergy, 1970, 38, 6, p. 35.
95. SY W.M. et EDMONSON J.H.- Survie prolongée dans le sarcome de Kaposi.- New York State J. Med., 1969, 69, n° 15, p. 2125.
96. SYMMERS W.S.C.- Generalized cytomegalic inclusion-body disease associated with pneumocystis in adults.- J. Clin. Path., 1960, 13, p. 1.
97. TAYLOR J.F. et coll.- Lymphocyte transformation in patients with Kaposi's sarcoma.- Int. J. Cancer 1971, 8, p. 468.
98. TAYLOR J.F., TEMPLETON A.C., VOGEL C.L., ZIEGLER J.L. et KYALWAZI A.- Kaposi's sarcoma in Uganda. A clinico-pathological study. Int. J. Cancer, 1971, 8, p. 122.
99. TEDESHI C.G., FOLSON H.F. et CARNICELLI T.J.- Visceral Kaposi's sarcoma.- Arch. Path., 1947, 43, p. 335.
100. TEGTMEYER P.J. et CRAIGHEAD J.E. - Infection of adult mouse macrophages in vitro with cytomegalovirus.- Proc. Soc. Exp. Med., 1968, 129, p. 690.
101. TEMINE P.- Maladie de Kaposi.- Revue Praticien, 1963, 13, n° 23, p. 2815.
102. TEMINE P., STAHL A. et BERARD-BADIER M. (Mme).- Les lésions viscérales de la maladie de Kaposi.- Bull. Soc. Franc. Derm., 1961, 68, n° 3, p. 419.
103. TEMINE P., STAHL A. et BERARD-BADIER M. (Mme).- Maladie de Kaposi.- Brit. J. Derm., 1961, 73, n° 869, p. 303.

104. THIERS H., COUDERT J. et MOULIN G.- A propos d'une observation de maladie de Kaposi à forme lymphangiomateuse.- Bull. Soc. Franc. Derm., 1962, 69, n° 2, p. 392.
105. TURK J.L.- Delay hypersensitivity specific cell mediated immunity.- Brit. Med. Bull., 1967, 23, n° 3, p. 8.
106. VIAMONTE M.- Interpretation of lymphograms.- Cancer chemotherapy reports, Nat. Cancer Inst., 1968, 52, n° 1, p. 147.
107. VIAMONTE M., ALTMAN D., PARKS R., BLUM E., BERILACQUA M. et RECHLER L.- Radiographic pathologic correlation in the interpretation of lymphangiadenograms.- Radiology, 1963, 86, p. 903.
108. WARTZ R., MAYER G. et MAYER S.- Les aplasies médullaires. Etudes anatomo-cliniques.- Sem. Hôp. Paris, 1964, n° 3, p. 163.
109. WELLER T.H.- The cytomegalovirus.- The cytomegalovirus.- New Engl. J. Med., 1971, 285, p 203 et 257.
110. WILSON P.R. et NISHIYAMA R.H.,- Sarcome de Kaposi des ganglions lymphatiques et leucémie lymphocytaire chronique associée à un nodule hépatique du type de la maladie de Hodgkin.- Cancer, 1971, 27, n° 6, p. 1419.
111. WONG J.W. et WARNER N.E.- Cytomegalic inclusion disease in adults.- Arch. Path., 1962, 74, p. 403.

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
Historique	3

PREMIERE PARTIE

Observation	7
-------------------	---

DEUXIEME PARTIE

I. La forme habituelle de la maladie de Kaposi	29
II. Les particularités de l'observation	34
A - Maladie de Kaposi et polyarthralgies	34
1. Pathologie rhumatismale associée	34
2. Pathologie virale associée	35
3. Origine kaposienne	35
B - Les localisations kaposiennes extracutanées	36
1. Les adénopathies	36
2. L'atteinte hépatique	43
C - Maladie de Kaposi et perturbations hématologiques ...	44
1. Les altérations médullaires	44
a. Caractéristiques biologiques de l'insuffisance médul-	
laire	45
b. Insuffisance médullaire iatrogène et professionnelle	46
c. Maladie de Kaposi et insuffisance médullaire	47
2. Maladie de Kaposi et dysglobulinémie	49
D - Maladie de Kaposi et infection à cytomégalovirus	53
1. Caractères du cytomégalovirus	53
2. Epidémiologie de l'infection à cytomégalovirus	53
3. Aspects cliniques de l'infection à cytomégalovirus ...	54

4. L'infection pulmonaire à cytomégalovirus au cours des hémoréticulopathies	55
5. Les infections surajoutées	57
6. Les mécanismes de défense de l'hôte dans la maladie de Kaposi : leur rôle dans le déterminisme de l'infection à cytomégalovirus	58

TROISIEME PARTIE

Histogénèse et étiopathogénie de la maladie de Kaposi

A - Caractères des cultures de tissu kaposien	67
B - Mise en évidence de particules virales au sein de cultures de tissu kaposien	68

Conclusion

Bibliographie

